Aus dem
Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie
der Universität Würzburg.
(Vorstand Professor Dr. Fr. v. Bruchhausen.)

Beiträge zur Synthese von Furocumarinen der Phloroglucinreihe

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

am 3. Juni 1938 vorgelegt

von

Gerhard von Kirchenheim
aus Heidelberg.

1939

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg-Aumühle

Berichterstatter:

Professor Dr. F. von Bruchhausen.
Professor Dr. F. G. Fischer.

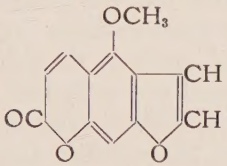
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

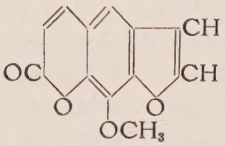
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0101

Mit der Auffindung des Bergaptens und Xanthotoxins wurde die Chemie der Naturstoffe um eine Körperklasse bereichert, die sich im Laufe der Jahre mit der fortschreitenden Erforschung von Pflanzeninhaltsstoffen als ungemein reichhaltig erwies. Bergapten konnte bereits vor über hundert Jahren aus den Rückständen der Bergamottöldestillation isoliert werden [1]). Die Konstitution legte Pomeranz [2]) durch charakteristische Befunde in den Grundzügen fest. Thoms [3]) fand 1911 bei der Wasserdampfdestillation der gleichfalls zu den Rutaceen gehörenden Droge Fragara xanthoxyloides dieselbe Verbindung neben einem weiteren kristallinen Bestandteil, den er Xanthotoxin [4]) benannte. Für Bergapten und Xanthotoxin wurden von Thoms [3]) [5]) folgende Strukturformeln als bewiesen angesehen.



Bergapten



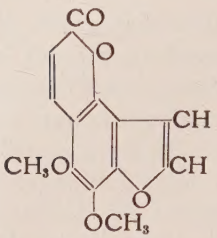
Xanthotoxin

Verschiedene Nachprüfungen der Folgezeit bestätigten diese erstmaligen Formulierungen. Sie begründen die gemeinsame Benennung von Bergapten und Xanthotoxin nebst aller später noch aufgefundenen Homologen und Derivate als Furocumarine, welchen zwangsläufig mehrwertige Phenole zugrunde liegen müssen.

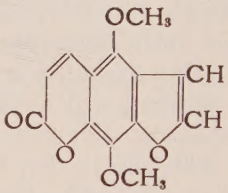
In der Systematik der Naturstoffe werden Bergapten und Xanthotoxin der reichhaltigen Klasse der Bitterstoffe zugerechnet; auf Grund ihrer physiologischen Wirkung wurde bald eine Einordnung in die Gruppe der pflanzlichen Fischgifte bevorzugt.

[1]) H. Kahlbrunner, Baumg.Ztg. (1834), S. 367.
[2]) Ch. Zbl. (1835) S. 268; A. 31 (1839) S. 320.
[2]) C. Pomeranz, M. 12 (1891) S. 379; M. 14 (1893) S. 28.
[3]) H. Thoms, B. 44 1911), S. 3325.
[4]) H. Priess, Ber. d. Dtsch. Ph. Ges. 21 (1911) S. 227.
H. Thoms u. H. Priess, Ch. Ztg. 34 (1910), S. 1279.
[5]) H. Thoms, B. 45 (1912), S. 3705.

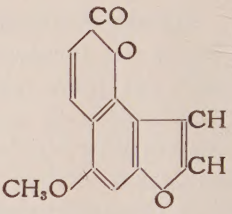
1931 wurden im hiesigen Institut die Inhaltsstoffe von Pimpinella saxifraga bearbeitet. Die Konstitution der aufgefundenen Substanzen Pimpinellin [6]), Isopimpinellin und Isobergapten [7]) konnte eindeutig bewiesen werden.



Pimpinellin



Isopimpinellin



Isobergapten

Bereits die allgemeinen analytischen Befunde an den drei genannten Körpern ließen in chemischer Hinsicht eine nahe Verwandtschaft zum Bergapten vermuten. An obigen Formulierungen war kaum zu zweifeln, wenn tatsächlich dem Bergapten die von Pomeranz bezw. Thoms ermittelte Struktur zukam. Die Beweise dieser Autoren wurden jedoch damals nicht als ausreichend erachtet, da sich aus ihnen die Haftstellen des im Bergapten vorhandenen α-Pyronringes bezw. dessen Stellung zum Furanring nicht einwandfrei ersehen ließen.

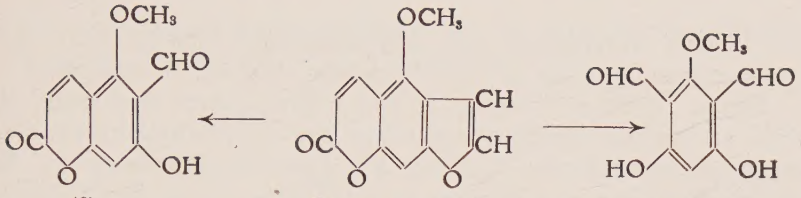
Bei der Konstitutionsaufklärung von Pimpinellin, Isopimpinellin und Isobergapten war von allen Abbaureaktionen die Ozonisation besonders aufschlußreich. Sie brachte auf einfachste Weise einen tiefen Einblick in die Anordnung des Moleküls, da sie einen stufenweisen Abbau der in Frage stehenden Substanzen ermöglichte. Diese Tatsache beruht zweifellos auf dem Vorhandensein von zwei verschieden-reaktionsfähigen Doppelbindungen.

Die Auffindung aller Spaltstücke ermöglichte eindeutige Rückschlüsse.

Diese erfolgreiche Arbeitsweise gab den Anlaß, Bergapten ebenfalls der Ozonisation zu unterwerfen, um jegliche Bedenken zu beseitigen; in der Tat konnte hierbei der endgültige Beweis für die Thoms'sche Formulierung erbracht werden. Bei gelinder Ozonisation wurde aus Bergapten der Monoaldehyd (6) neben Ameisensäure erhalten; die stärkere Ozonisation von Bergapten oder von (6) erbrachte den Dialdehyd (7) neben Glyoxylsäure.

---

[6]) Schulte-Herbrüggen, Diss. Würzburg, 1933.
[7]) H. Zimmermann, Diss. Würzburg, 1933.



(6) Bergapten (7)

Die Ozonisation stellt somit bei der Konstitutionsaufklärung von Furocumarinen eine brauchbare Methode zum stufenweisen und verlustlosen Abbau dar. Diese Tatsache machten sich auch spätere Autoren bei der Bearbeitung von Furocumarinen mit Erfolg zu eigen.

In einer im Jahre 1934 erschienenen Abhandlung [8]) beschäftigte sich Sauter mit der Rinde von Xanthoxylum fraxineum „Willd", einer in Nordamerika officinellen Droge. Als deren Hauptinhaltsstoff stellte er in Übereinstimmung mit früheren Autoren eine Xanthoxylin „N" benannte Substanz fest, deren Schmelzpunkt bei 132°—132,5° liegt. Die Konstitutionsaufklärung dieses Körpers machte sich dann Sauter im wesentlichen zur Aufgabe. Seine diesbezüglichen Ergebnisse faßte er dahin zusammen, daß im Xanthoxylin „N" ein Cumarin vorliege, dem neben einer Methoxylgruppe eine Kohlenstoffseitenkette in 5-Stellung angegliedert sei. Zur Unterbringung eines noch restierenden Sauerstoffs sprach Sauter die Vermutung aus, daß dieser wohl in Form einer Aethylenoxydbrücke in der Kohlenstoffseitenkette enthalten sei.

Bei Durchsicht der von Sauter bei der Ozonisation erhaltenen Abbauprodukte begegneten wir einem Körper vom Fp. 165—166°; dieser wurde nach ihm auf Grund der Bildung eines Phenylhydrazons und der Löslichkeit in kalter Sodalösung als eine Methylnoropiansäure angesprochen. Die Synthese verschiedener Methylnoropiansäuren sollte zur Identifizierung der hier vorliegenden herangezogen werden. Präparative Schwierigkeiten führten aber nicht zum Erfolg und ließen die Frage offen.

Die Auswertung der Ergebnisse der Sauter'schen Arbeit und die Erfahrungen, die im hiesigen Institut beim Abbau von Bergapten, Pimpinellin und deren Isomeren gemacht wurden, legten die Vermutung nahe, daß im Xanthoxylin eine Furocumaringruppierung vorliege.

Die Rückschlüsse, die Sauter auf Grund der von ihm aufgefundenen Spaltstücke gezogen hat, leuchteten uns nicht ohne weiteres ein

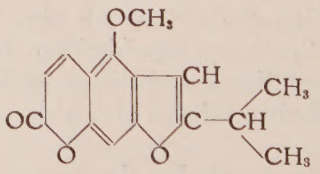
[8]) Sauter, Diss. Frankfurt/Main, 1934.

und zudem veranlaßten uns phylogenetische Erwägungen, einer andersartigen Deutung größere Wahrscheinlichkeit beizumessen.

Sauter berichtete zwar noch von nachweisbarer Essigsäure, die wohl als zweites Spaltprodukt neben der als Methylnoropiansäure angesprochenen Substanz $C_9H_8O_5$, Fp. 166°, zu betrachten sei. Bezüglich dieses letzteren Körpers veranlaßte ihn allein die Löslichkeit in kalter Sodalösung, die Anwesenheit einer Carboxylgruppe zu vertreten. Die Bildung eines Di-Phenylhydrazons fand nach Sauter ihre Erklärung dadurch, daß in diesem Falle die den Metylnoropiansäuren eigene Aldehyd- wie Carboxylgruppe mit Phenylhydrazin reagiert habe.

Wir vermochten uns dieser Auffassung nicht anzuschließen. Beim Ozonabbau von Bergapten erhielt Zimmermann gleichfalls einen Körper der Zusammensetzung $C_9H_8O_5$, der bei 166° schmolz. Dieser zeigte auffallend ähnliche Eigenschaften, erwies sich aber als ein 6-Methoxy-2,4-dioxy-isophtalaldehyd (7). Er gab ein Dioxim vom Fp. 224°, löste sich erstaunlich leicht in Natriumbicarbonat, sodaß damit sogar ein Ausschütteln aus Chloroform möglich war.

Diese vergleichenden Beobachtungen veranlaßten uns, eine Identität der beiden Abbauprodukte in Erwägung zu ziehen. Sollte das wirklich zutreffen, so wäre die Struktur des Xanthoxylins in anderer Weise zu formulieren und weiterhin der Furocumarintyp nicht von der Hand zu weisen. Nach unserer Ansicht mußte demzufolge die Formel (8) der beste Ausdruck für das Verhalten des Xanthoxylins „N" sein. Hiergegen sprachen auch keine der von Sauter und früheren Autoren gemachten Befunde.

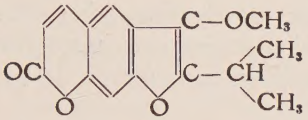


(8)

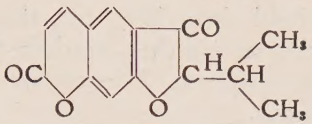
Daß hier ein im Furanring substituiertes Furocumarin vorliegen konnte, war umso wahrscheinlicher, als bereits ähnliche Stoffe in der Natur aufgefunden worden sind. E. Späth [9]) hat das Gebiet der natürlichen Cumarine eingehendst bearbeitet; den Ausgangspunkt hierzu

[9]) E. Späth, Zusammenfassung M. 69 (1936), S. 75 ff.
E. Späth, B. 70 (A), S. 83 ff. (1937).

bildete die Konstitutionsermittlung des in Peucedanum officinale enthaltenen Peucedanins (9) und Oreoselons (10).

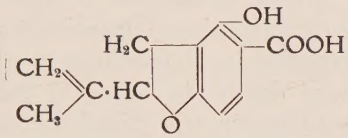


(9)
Peucedanin



(10)
Oreoselon

Eine nahe Verwandtschaft hierzu lassen gewisse charakteristische Abbauprodukte der Rotenonreihe erkennen, vornehmlich die Tubasäure (11), die auf einen isopropylsubstituierten Furanring im großen Molekül des Rotenons verweist.



(11)

Tubasäure

Die bei der Konstitutionsermittlung des Pimpinellins und beim Ozonabbau des Bergaptens erhaltenen Spaltprodukte legten u. a. die Aufgabe nahe, durch synthetischen Aufbau dieser Teilstücke eindeutige Beweise zu erbringen. Ein weiterer Gesichtspunkt im Verlaufe dieser Arbeiten war, zu entsprechend geeigneten Verbindungen zu gelangen, die den Aufbau von Furocumarinen erleichterten, womöglich hierfür auch allgemein in Frage kamen, und die die Schwierigkeiten, denen bereits Karrer bei Versuchen zur Bergapten-Synthese begegnete, aus dem Wege räumten.

Mit vorliegender Arbeit wurde mir zur Aufgabe gestellt, unter Ausnutzung der bisher im hiesigen Institut gemachten Erfahrungen weitere synthetische Möglichkeiten zu erschöpfen. Hierbei waren nicht allein allgemein-chemische, sondern auch gewisse praktische Gesichtspunkte maßgebend, auf welche noch an späterer Stelle einzugehen sein wird. Zudem galt es praktisch verwertbare Ausbeuten nicht ganz außer Acht zu lassen. Es erschien weiterhin nützlich, bei diesen synthetischen Arbeiten den Aufbau von (8) zu berücksichtigen, um im günstigsten Falle eine endgültige Entscheidung über die Struktur von Xanthoxylin „N" zu fällen.

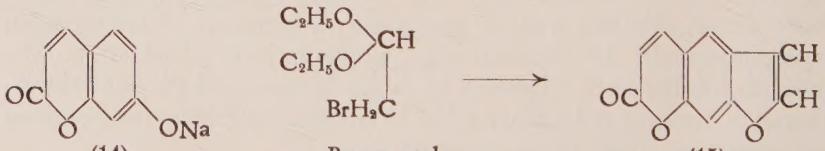
Die Versuche, Furocumarine zu synthetisieren sind mannigfaltig und zeitigten bei Beginn dieser Arbeit nur bescheidene Erfolge[12]).

Das gleiche Ziel verfolgten aufschlußreiche Untersuchungen, die bereits seit 1932 im hiesigen Institut unternommen wurden; sie zeigten bald einen Weg auf, der nicht nur die Synthese eines Furocumarins ermöglichte, sondern darüber hinaus eine erweiterte Anwendung versprach. Hierauf werde ich noch an späterer Stelle zurückkommen.

Während der Durchführung von vorliegender Arbeit gelang es dann bereits E. Späth mit zahlreichen Mitarbeitern[14]), viele der Furocumarinsynthese entgegenstehende Schwierigkeiten zu überwinden und die Totalsynthese verschiedener Naturstoffe dieser Klasse zu verwirklichen. Wenngleich die Ausbeuten hierbei meist nur minimal waren, so erhielt doch die zuvor ermittelte Struktur hierdurch ihre wertvollste Stütze.

Grundsätzlich sind es zwei Wege, die zu Furocumarinen führen: Der eine verfolgt die Anfügung eines Furanringes an Cumarine, wogegen der zweite die umgekehrte Reihenfolge bevorzugt.

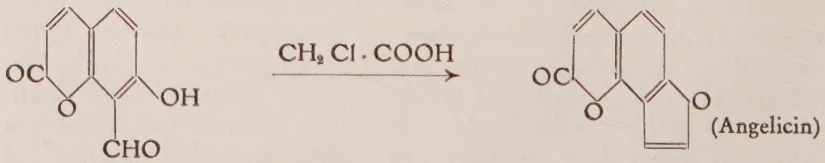
Erstere Methode wird durch (14) — (15) veranschaulicht; hier wird der Furanring dem Oxycumarin mittels Bromacetal angeschlossen. Die Angelicinsynthese ist auf diese Weise von E. Späth und Mitarbeitern, wenngleich mit recht unerfreulichen Ausbeuten, durchgeführt worden. Eine gewisse Verbesserung in dieser Hinsicht bedeutet die Verwendung des allerdings recht schwer zugänglichen Umbelliferon-8-aldehyds (16), an dem mittels Chloressigsäure (nach Rössing) der Furanring geschlossen werden konnte[14]).



(14) Umbelliferon-Na

Bromacetal

(15) Iso-Angelicin (Psoralen)

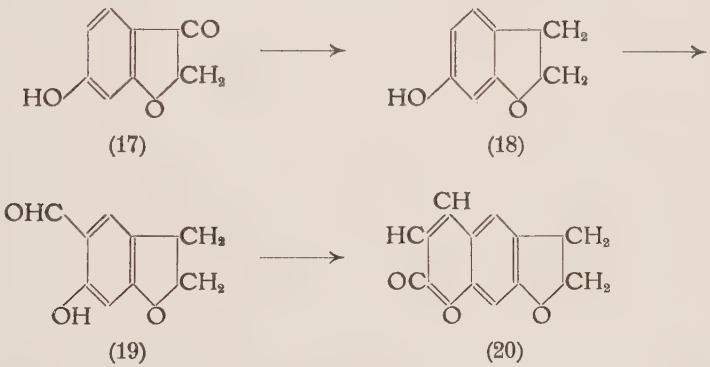


(16) Umbelliferon-8-aldehyd

(Angelicin)

[10]) E. Späth, Klager, Schlösser B. 64 (1931), S. 2203.
[11]) E. Späth, Klager, B. 66 (1933), S. 749.

Den zweiten Weg beschritt Karrer, als er vergeblich versuchte, das an sich schon mühsam darstellbare 6-Oxycumaron (12) in ein Furocumarin überzuführen [12]). In gleicher Richtung bewegten sich die Versuche, die im hiesigen Institut nach eingehender Bearbeitung einiger Furocumarine und ihrer Abbauprodukte unternommen wurden und erstmalig zur Synthese eines Dihydrofurocumarins führten [13]). Von ausschlaggebender Bedeutung war hierbei die Erkenntnis, daß allem Anschein nach der ungesättigte Furanring den Verlauf der Perkin'schen wie der Pechmann'schen Cumarinsynthese ungünstig beeinflußt. Selbst schon die Aldehyddarstellung nach Gattermann — als Vorstufe der Perkin'schen Synthese — war erst nach Absättigung der Furan-Doppelbindung ohne Schwierigkeiten zu erreichen. Unter Berücksichtigung dessen erwies sich 6-Oxycumaran (18) als eine recht günstige, bisweilen unerläßliche Zwischenstufe beim Aufbau von Furocumarinen, der im folgenden Sinne verläuft:

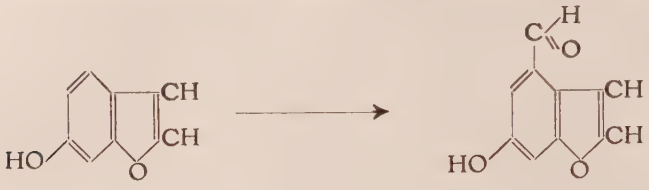


Es war naheliegend, aus dieser Arbeitsweise heraus die Erfolglosigkeit der Karrer'schen Versuche [12]) zu deuten; unserer Auffassung nach mußte dort in erster Linie die Cumaronstruktur die Verantwortung für das Mißlingen der Perkin'schen Cumarinsynthese tragen, wogegen die Auffassung Karrers, bei Darstellung des Cumaronaldehyds sei möglicherweise die Aldehydgruppe nicht in o-Stellung zum

---

[12]) D. B. Limaye, C. 1932/I, S. 2034; C. 136/II, S. 83, 84.
W. Merz, Ar. u. B. D. Pharmaz. Ges. 274 (1936), S. 292.
M. Yamashita, c. 1936/I, S. 338.
J. N. Ray, S. S. Silooja, V. R. Vaid, C. 1935/II, S. 1189.
P. Karrer, Helv. ch. Act. 3 (1920), S. 541; 4 (1921) 781.
[13]) R. Ebert, Diss. Würzburg, 1935.
[14]) E. Späth, F. Wessely u. M., B. 70 (1937) (A) S. 106—08.
E. Späth, W. Mocnik, B. 70, (1937), S. 2276.

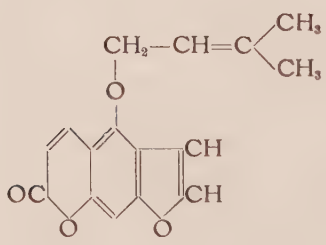
Hydroxyl (13) sondern in 4-Stellung eingetreten und habe damit den Ringschluß von vornherein unterbunden, mit den üblichen Substitutionserscheinungen am Benzolkern und unsern in diesem speziellen Fall gemachten Erfahrungen weniger in Einklang zu bringen war.



(12) (13)

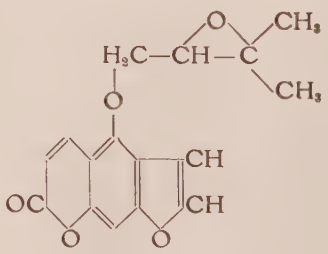
6-Oxycumaron

Es war somit möglich geworden, vom Resorcin sich ableitende Furocumarine in geeigneter Reaktionsfolge (17—20) aufzubauen. Die Fortsetzung dieser Arbeiten galt den entsprechenden Phloroglucinderivaten, deren natürliches Vorkommen nicht minder zahlreich ist. Als deren wichtigste Vertreter seien genannt: Bergapten (1), Isobergapten, Bergaptol, Isobergaptol, Isoimperatorin (21), Oxypeucedanin (22), und Ostruthol (23). Für das synthetische Arbeiten konnte die Verwendung von Phloroglucin insofern eine Erleichterung bedeuten, als hier durch die erhöhte Reaktionsfähigkeit und die symmetrische Besetzung des aromatischen Kerns nicht nur der Ringschluß nach Perkin, sondern auch die zuvor erforderliche Einführung einer Aldehydgruppe begünstigt zu sein versprach.



(21)

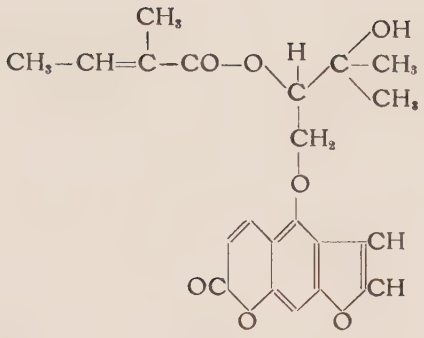
Iso-Imperatorin



(22)

Oxy-peucedanin

[15]) R. Kuhn u. H. Roth, B 66 (1933), S. 1274.
[16]) B 70 (1937), S. 246.



(23)

Ostruthol

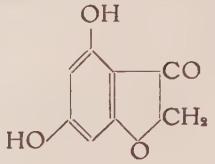
Die folgenden Versuche sollten nicht allein die synthetischen Möglichkeiten auf diesem Gebiete erschöpfen, sondern sie berührten auch insofern die Frage der Konstitution des Xanthoxylins „N", als für uns der Aufbau der Verbindung (8) zunächst von Interesse war.

Nach eingehendem Studium des Schrifttums, besonders aber in Fortführung früherer, vom 6-Oxycumaranon ausgehender erfolgreicher Versuche wurde 4,6-Dioxycumaranon (24) als Ausgangsmaterial gewählt. Beide Verbindungen lassen sich nach der von Sonn [17]) beschriebenen Hoesch'schen Ketonsynthese in befriedigender Ausbeute und Reinheit darstellen.

Im Gegensatz zu der bisher in Erscheinung tretenden großen Ähnlichkeit der beiden Cumaranone zeigte sich hinsichtlich der die Weiterverarbeitung betreffenden Eigenschaften bald ein recht unterschiedliches Verhalten; schon die Reinigung brachte unliebsame Eigenschaften mit sich, die beim Monoxyderivat in diesem Ausmaße nicht festzustellen waren. Letzteres läßt sich auf Grund günstiger Löslichkeitsverhältnisse durch Umkristallisieren aus Alkohol leicht rein darstellen und ist auch bei den sonstigen Operationen ein recht gut zu handhabender Körper. Dagegen stößt eine gleichartige Reinigung von 4,6-Dioxycumaranon auf unerwartete Komplikationen. Hier bedingt die Anhäufung der phenolischen Hydroxyle eine steigende Empfindlichkeit gegen den Luftsauerstoff und hat die immer wieder auftretenden starken Verfärbungen zur Folge. Es gelang nur selten, ein vollkommen farbloses Material zu erhalten; meist mußte mit einem mehr oder weniger rötlichen Produkt vorlieb genommen werden. An Stelle der in der Literatur empfohlenen Umkristallisation

[17]) A. Sonn, B. 50 (1917), S. 1262.

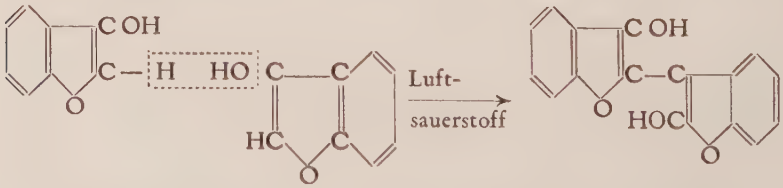
aus heißem Wasser konnte kein besseres Verfahren ausfindig gemacht werden. Dabei zeigt sich gerade in wässriger Lösung eine erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit, die auch durch eine Kohlensäure- oder Wasserstoffatmosphäre kaum zu beheben war.



(24)

4,6 Dioxycumaranon.

Wir mußten allgemein die Erfahrung machen, daß 4,6-Dioxycumaranon eine sehr empfindliche Substanz darstellt; bei näherer Betrachtung ist das auch kaum anders zu erwarten, da hier die vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten des Phloroglucins und die nicht minder eigenartigen der Cumaranone zugleich auftreten können. Allein das Umkristallisieren aus Wasser bringt — vor allem infolge unvermeidlicher Kondensationsreaktionen — empfindliche Substanzverluste mit sich. Viele Gerbstoffe und Catechine verhalten sich ganz analog, da in ihrem Molekül Phloroglucin oder andere mehrwertige Phenole vertreten sind und zu gleichartigen Reaktionen Anlaß geben. Die Kondensationstendenz der Cumaranone ist kaum geringer und erfolgt nach eingehenden Untersuchungen von Fries[18]) infolge ihrer vorherrschenden Enolform insbesondere in schwach alkalischem Medium unter charakteristischer Rotfärbung zum Ketodihydrobiscumaron, das unter Sauerstoffaufnahme leicht in Dioxybiscumaron überzugehen vermag, eine Erscheinung, die uns in der vergleichbaren Indigo-Reihe durchaus geläufig ist.



Es ist einleuchtend und unsere Beobachtungen bestätigten es immer wieder, daß 4,6-Dioxycumaranon ein geradezu typischer Vertreter hierfür ist.

[18]) Fries und Pfaffendorf, B. 43 (1910), S. 213.

4,6-Dioxycumaranon wird nach Sonn [17]) aus Phloroglucin, Chloracetonitril über das mit Wasser zu verkochende ω-Chlor-phloracetophenonketimid hergestellt. Zur Beschleunigung des bei letzterer Operation zugleich eintretenden Ringschlusses empfiehlt Sonn Calciumkarbonat bezw. Kaliumacetat. Nach unseren Beobachtungen werden hierbei recht wechselnde Ausbeuten erhalten. Wahrscheinlich ist es die damit hervorgerufene mehr oder weniger schwach alkalische Reaktion, die eine erhöhte Löslichkeit des Cumaranons zudem noch eine recht erhebliche Verfärbung mit sich bringt. Denn meist blieb über die Hälfte des zu erwartenden Dioxycumaranons in der Mutterlauge, aus der auf keine Weise weiteres Material zu erhalten war. Es ist nicht ratsam, die durch Calciumcarbonat- oder Kaliumacetatüberschuß schwach alkalisch reagierende Verkochungsflüssigkeit mit Salzsäure anzusäuern. Wenn sich dabei auch in einigen Fällen reines, aber weitaus zu wenig Dioxycumaranon ausschied, so verblieb in der Regel doch eine meist tiefrot gefärbte Lösung, die erst nach mehrtägigem Stehen in recht unterschiedlicher Menge ein amorphes Produkt ausschied, das schon hinsichtlich Schmelzpunkt, Löslichkeit und durch Acetylierung keineswegs mehr die Eigenschaften des Dioxycumaranons aufwies.

Es sei erwähnt, daß Ebert bereits beim 6-Oxycumaranon zum Teil ähnliche Erfahrungen machen mußte. Die auch hier auftretende beträtchliche Empfindlichkeit gegen Mineralsäuren führte im Verlaufe seiner zahlreichen synthetischen Versuche oftmals zu harzigen Schmieren und nicht mehr weiter verwertbaren Substanzen. Ohne Zweifel läßt sich ein derartiges Verhalten vorwiegend auf den vielseitig reaktionsfähigen Cumaranonring zurückführen, welcher einerseits aufgrund seiner „—CO—CH_2"-Gruppierung zu den verschiedenartigsten Kondensationen Anlaß geben kann, andererseits infolge der immerhin deutlich in Erscheinung tretenden Basizität des ätherartig gebundenen Sauerstoffs weitere Komplikationen mit sich bringt. Tatsächlich löst sich Dioxycumaranon nicht unbeträchtlich in verdünnter, weitaus leichter aber noch in konzentrierter Salzsäure. Als naheliegendste Erklärung hierfür kann eigentlich nur die Bildung eines Oxoniumsalzes dienen, was zudem noch gestützt wird durch die auch hier vorhandene intensive Färbung, die bekanntlich den meisten Oxoniumsalzen eigen ist.

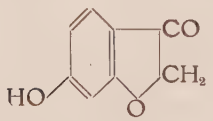
Diese Beobachtungen, im Zusammenhang mit der durch die beiden phenolischen Hydroxyle bedingten erhöhten Wasser- und Alkalilöslichkeit — vielleicht auch hydotropische Effekte — machen die Schwierigkeiten verständlich, denen in Ermanglung eines geeigneten

organischen Lösungsmittels die Beschaffung eines einwandfreien Ausgangsmaterials begegnete.

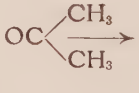
Als Kriterium der Reinheit ist bei 4,6-Dioxycumaranon in erster Linie eine geringe Verfärbung und eine deutliche kristalline Beschaffenheit des Präparates zu werten, kaum geeignet ist der Schmelzpunkt. Dieser liegt nach den Angaben Sonns bei 246°, wo sich aber die Substanz lediglich unter Verfärbung zersetzt, was je nach Art des Erhitzens aber schon wesentlich früher eintreten kann und eine dementsprechende Ungenauigkeit bedingt. Im Vakuumröhrchen liegt der Schmelzpunkt bei 254°.

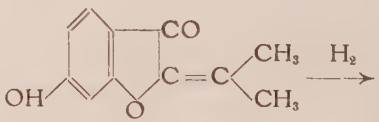
Bei einer Vielzahl von Versuchen hat es sich hinsichtlich der Darstellung des 4,6-Dioxycumaranons als zweckmäßig erwiesen, die Verkochung des aus Phloroglucin und Chloracetonitril primär entstehenden ω-Chlorphloracetophenonketimidchlorids in Wasser vorzunehmen, dem zur Vervollständigung des Ringschlusses zum Cumaranon anstelle von Kaliumacetat oder $CaCO_3$ besser Aluminiumfolie oder Aluminiumoxyd beigefügt wird.

In früheren Arbeiten [13]), die dem Aufbau von Furocumarinen vom Typ des Peucedanins und Oreoselons galten, konnte als erste Stufe hierzu die Isopropylgruppe in den Furanring des 6-Oxycumaranons eingeführt werden. Durch Kondensation mit Aceton und anschließende Hydrierung war diese Substitution relativ leicht durchzuführen:

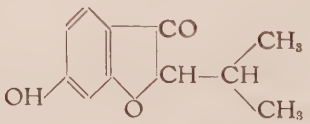


(25)



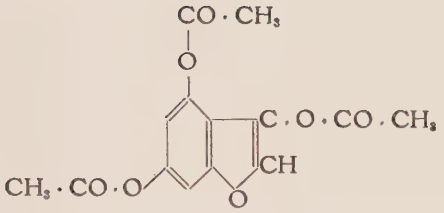


(25 a)



(25 b)

Mit der Übertragung der gleichen Reaktion auf 4,6-Dioxycumaranon sollte der Weg zur Synthese von Isopropylbergapten beschritten werden. Dieser Körper sollte in erster Linie die Frage nach der Struktur des Xanthoxylins „N" entscheidend beantworten, war aber auch unter anderen Gesichtspunkten für uns von erhöhtem Interesse. Alle Bemühungen, eine Kondensation obigen Schemas am



(27)

Dioxycumaranon durchzuführen, waren auch unter vielseitiger Abänderung der Reaktionsbedingungen vergeblich. Auch hier sei nochmals erwähnt, daß mittels des hohen, dicht beim Zersetzungspunkt liegenden Schmelzpunktes das Vorliegen unveränderten Ausgangsmaterials nie ganz einwandfrei festgestellt werden konnte. Exakte Nachprüfungen, die erst einige speziell gesammelte Erfahrungen möglich machten, bestätigten nur den Mißerfolg. Das Mißlingen der Kondensation kann bis heute nur dadurch erklärt werden, daß das in 4-Stellung befindliche phenolische Hydroxyl die beabsichtigten Reaktionen zum mindesten erschwert und schon das allgemeine Verhalten des Dioxycumaranons erheblich mehr verändert als aus den Eigenschaften des Resorcinderivates zu schließen ist.

Im Rahmen der Identifizierung der bei den Kondensationsversuchen erhaltenen Produkte wurden verschiedentlich Acetylierungen durchgeführt. Die zu vergleichenden Schmelzpunkte der Acetate versprachen eine eindeutigere Erkennung als es mit den hochschmelzenden freien Phenolen erfahrungsgemäß der Fall war.

Das nach Vorschrift von Sonn[19]) der Acetylierung unterworfene 4,6-Dioxycumaranon verhielt sich in den vorliegenden Versuchen keineswegs übereinstimmend mit den Beschreibungen dieses Autors. Während 6-Oxycumaranon nach Sonn neben einem Monacetat auch ein von Enolisationserscheinungen herrührendes 3,6-Diacetoxycumaron gibt, konnte er beim 4,6-Dioxycumaranon nur ein dem ersteren entsprechendes 4,6-Diacetoxyderivat feststellen. Das von uns nach seinen Angaben acetylierte Dioxycumaranon ließ trotz wiederholter Umkristallisation keinen einheitlichen Schmelzpunkt erkennen.

Mühsame und zeitraubende Reinigungsversuche erbrachten hier nicht weniger als drei verschiedene Acetate. Eine Trennung war nur mit Methylalkohol einigermaßen erträglich zu bewerkstelligen; dabei kam als schwerlöslichster zunächst ein bei 171—172° schmelzender Körper in geringer Menge zum Vorschein. Die vorherrschenden Pro-

[19]) A. Sonn, B. 50 (1917), S. 1266.

dukte aber waren zu etwa gleichen Teilen das bereits von Sonn beschriebene 4,6-Diacetoxycumaranon und eine in leichten weißen Blättchen kristallisierende Substanz vom Fp. 104°. Den Fp. des ersteren gab Sonn mit 122° an, wogegen wir 125,5° feststellten. Anschließend durchgeführte Acetylbestimmungen sollten weiteren Aufschluß über die hier vorliegenden Körper geben.

In dem bei 125,5° schmelzenden Produkt liegt zweifellos das von Sonn erhaltene Acetat vor; das Acetat vom Fp. 104° war 3,4,6-Triacetoxycumaron (27), da hier infolge Enolisation im Furanring eine weiterhin veresterte Hydroxylgruppe aufgetreten war. Über das dritte Acetat ließ weder eine Acetylbestimmung noch die Elementaranalyse eine genauere Aussage zu. Bei den hier in Frage kommenden Acetaten erlaubt ohnedies die Elementaranalyse nicht die ihr sonst zukommende Entscheidung, denn die prozentuale Zusammensetzung ändert sich durch Eintritt weiterer Acetylreste nur sehr gering.

Die am Körper 171° wiederholt ausgeführten Acetylgruppenbestimmungen nach R. Kuhn und H. Roth [15]) besagen lediglich, daß ins Molekül weitere Essigsäurereste eingetreten sein müssen. Wie weit natürlich hierbei Kernacetylierungen bezw. eine acetylierende Aufspaltung des Furanringes zu berücksichtigen ist, kann nur durch spezielle Untersuchungen entschieden werden. Allerdings tritt die fragliche Substanz in nennenswerter Menge nur bei relativ kräftigen Reaktionsbedingungen auf; infolgedessen mußte auf eine tiefergreifende Veränderung des Moleküls geschlossen werden, die mit den üblichen Acetylierungen weniger in Zusammenhang steht. Durch zweckmäßige Abänderung gelang es schließlich, ihre Bildung gänzlich zu verhindern, ja sogar die Entstehung von Di- oder Triacetat weitgehend zu beeinflussen. So bildete sich in Eisessig-Essigsäureanhydrid vorwiegend Diacetoxycumaranon, wogegen mit Pyridin-Essigsäureanhydrid lediglich 3,4,6-Triacetoxycumaron zu erhalten war. Diese Tatsache ist insofern bemerkenswert, als hierbei wohl die mildesten Reaktionsbedingungen vorliegen, die in letzter Zeit erfolgreiche Anwendung bei der Strukturermittlung pflanzlicher Polysaccharide, insbesondere Stärke und Zellulose, fanden [20]). Dabei gelang es erstmalig durch Verseifung der mittels Pyridin-Essigsäureanhydrid gewonnenen Acetate die ursprünglichen Naturstoffe in gleicher Weise wieder zu erhalten. Dieses Verfahren ist somit geeignet, lediglich primär vorhandene Hydroxyle zu erfassen, ohne strukturelle Veränderungen

[20]) H. Staudinger und G. Daumiller, A. 529. S. 219 ff.
H. Staudinger und A. E. Werner, B. 70 (1937), S. 2140.

im Molekül befürchten zu müssen und ermöglicht damit, entsprechend komplizierte oder empfindliche Molekülanordnungen zu erkennen.

Das Ergebnis der vorstehend beschriebenen Acetylierungen steht ohne Zweifel im Gegensatz zu den Befunden Sonn's [19]), der nur die Bildung eines Diacetates glaubte feststellen zu können. Daß aber seine Methode nicht zu einheitlichen Acetaten führt, geht nicht weniger aus einer später erschienenen Arbeit von E. Späth u. M. hervor [21]). Darin wird als Ergebnis langwieriger Untersuchungen festgestellt, daß 4,6-Dioxycumaranon durch Acetylierung drei verschiedene Körper liefert und diese scheinen auf Grund der angegebenen Schmelzpunkte mit den vorstehend beschriebenen identisch zu sein.

Weiterhin ist es nicht ausgeschlossen, daß 4,6-Dioxycumaranon bei zahlreichen Reaktionen, insbesondere in organischen Flüssigkeiten gelöst, überwiegend in der Enolform, d. h. als Trioxycumaron vorliegt. Darauf läßt nicht nur der einheitliche Reaktionsverlauf der in Pyridin ausgeführten Acetylierung schließen; derartige Verhältnisse könnten auch erklären, weshalb in Aceton gelöstes Dioxycumaranon mittels Zinkchlorid oder anderen wasserabspaltenden Mitteln nicht ohne weiteres die gewünschte Kondensation eingeht, da eben die zur Reaktion erforderliche Methylengruppe als solche nicht vorliegt.

Um auf Grund dieser Erkenntnisse den Verlauf der weiteren Arbeit aussichtsreich zu gestalten, mußte anscheinend mehr auf eine gewisse Stabilisierung der Ketoform gesehen werden; denn es ist durchaus begreiflich, daß nicht allein der Einfluß der beiden phenolischen Hydroxyle, sondern auch ein stark nach der 3-Oxycumaronseite hin verschobenes Gleichgewicht im Furanring die beabsichtigte Kondensation unterbindet. Beide Faktoren lassen sich in der Weise auf einen Nenner bringen, daß eine gegenseitige Beeinflussung sich möglicherweise in Form einer Angleichung, d. h. bevorzugten Hydroxylgruppenbildung auswirkt. Wie dem auch sei, so waren dererlei Erwägungen mit der Grund, wenn im Folgenden durch Veresterung der Hydroxyle deren Einfluß vorübergehend ausgeschaltet wurde, um sodann ungestört Reaktionen am Furanring ausführen zu können.

Im Hinblick auf eine später wieder durchzuführende Verseifung schien 4,6-Diacetoxycumaranon besonders geeignet. Die hiermit, selbst unter mannigfaltigster Abänderung, wiederholt versuchte Acetonkondensation brachte nicht den gewünschten Erfolg. Größtenteils mag das an der nicht unbeträchtlichen Verseifbarkeit der Acetoxygruppen durch die verschiedensten Agentien liegen, da eine bereits sich nach kurzer Zeit bemerkbar machende und dann stetig intensiver werdende

[21]) E. Späth, F. Wessely, G. Gubiczek, B. 70 (1937), S. 243.

Verfärbung auf Rückbildung der freien Phenole hindeutet, die dann erfahrungsgemäß der Kondensation nur schwer zugänglich sind.

Wurde das in Aceton gelöste Diacetoxycumaranon mittels gasförmiger HCl der Kondensation unterworfen, so trat auch hier wiederum bald eine tiefrote Verfärbung auf; aus den Rückständen konnte durch Auskochen mit Aceton eine geringe Menge bei 246° schmelzender Kristalle isoliert werden, wogegen die nachfolgende Extraktion mit Chloroform ein bei 258° schmelzendes Produkt erbrachte. Eine einwandfreie Depression besagte, daß es sich hier nicht um das bei 246° schmelzende Dioxycumaranon handelte, dessen Rückbildung infolge Verseifung immerhin zu bedenken war. Erstaunlicherweise vermochte die Elementaranalyse unter Heranziehung aller Möglichkeiten keinen Aufschluß über die hier vorliegenden Substanzen zu geben; andererseits versagte die geringe Menge weitere zur näheren Charakterisierung erforderliche Reaktion. Lediglich der negative Verlauf der Acetylgruppenbestimmung und die leichte Löslichkeit in verdünnter Natronlauge legt das Vorhandensein freier Phenolgruppen nahe. Zweifellos liegen hier andersartige Kondensationsprodukte vor. Unter neutraleren Reaktionsbedingungen, womit der Empfindlichkeit der Substanzen Rechnung getragen werden sollte, war ebensowenig eine Kondensation der gewünschten Art festzustellen; gleiches traf auch für die Verwendung von Zinkchlorid in Aceton zu, die beim 6-Oxycumaranon leicht und quantitativ zum 2-Isopropenylderivat führte.

Alle bisherigen Beobachtungen machten die folgende Versuchsanordnung, Acetylierung und Kondensation mittels eines Essigsäureanhyrid-Acetongemisches in einem Arbeitsgang durchzuführen, aussichtsreich. Dabei wurde aber lediglich in nahezu theoretischer Ausbeute 4,6-Diacetoxycumaranon erhalten, die erwartete Kondensation dagegen blieb gänzlich aus.

In Anlehnung an die Sonn'sche Arbeit[19]), der 4,6-Dioxycumaranon und Anisaldehyd erstaunlich leicht durch starkes Alkali kondensieren konnte, wurde der gleiche Versuch mit Aceton angestellt; der vollkommen negative Verlauf zeigte jedoch, daß diese Möglichkeit auf Ketone nicht übertragbar war.

Somit stieß die Acetylierung wie auch die Acetonkondensation auf nicht vorauszusehende Schwierigkeiten; daher wurden zunächst andere Veresterungsmöglichkeiten herangezogen. In erster Linie wurden die recht stabilen Methyläther erwogen, wobei allerdings mit einer später nicht leicht durchführbaren Verseifung zu rechnen war.

Die präparative Chemie besitzt in Diazomethan ein wertvolles,

vorwiegend auf phenolische Hydroxylgruppen ansprechendes Methylierungsmittel, das im vorliegenden Falle die Keto-Enol-Tautomerie des Cumaranonringes nicht berührt. Auf gleiche Weise ist das Dimethoxycumaranon bereits im Verlaufe früherer Arbeiten am hiesigen Institut dargestellt worden; doch schon damals war die vollkommene Verätherung keineswegs leicht durchführbar, erklärlich durch die benachbarte Carbonylgruppe. Nur reinstes Cumaranon und wiederholte Einwirkung von Diazomethanlösung [22]) verbesserten die Ausbeute erheblich. — Andere Methylierungsmethoden, wie Jodmethyl, Dimethylsulfat usw. sind kaum geeignet, ebensowenig die Verätherung mittels Jodmethyl-Kaliumkarbonat in Aceton, die sich Robertson bei der Konstitutionsaufklärung in der Rotenonreihe mitunter erfolgreich zu eigen machte.

Das bei 136° schmelzende Dimethoxycumaranon ist im Gegensatz zum freien Phenol eine leicht zu handhabende Substanz, bei der keine der dort auftretenden unerwünschten Eigenschaften zu bemerken war.

Dieser bereits in der Literatur beschriebene Dimethyläther ist bisher auf andere Weise erhalten worden. Der Weg führte im wesentlichen über das 2-Oxy-4,6-dimethoxy-ω-phloracetophenon-chlorid bezw. -bromid; die verschiedenen, von den einzelnen Autoren [23]),[24]),[25]) angegebenen Schmelzpunkte dieses Dimethyläthers rühren sicherlich von Verunreinigungen her. Was die Zweckmäßigkeit der einzelnen Methoden anbelangt, so ist die direkte Methylierung des Cumaranons bei weitem ratsamer; der in der Literatur beschriebenen Darstellung steht die außerordentlich mühsame Beschaffung von Phloroglucindi- bezw. trimethyläther entgegen. Um vom Phloroglucin ausgehend zu letzterem zu gelangen, muß man auffallend schlechte Ausbeuten mit in Kauf nehmen. Deshalb ziehen Friedlaender und Schnell [23]) die Aufarbeitung von Hydro- und Protocotoin enthaltenden Cotorindenauszügen auf Phloroglucintrimethyläther einer direkten Methylierung des Phloroglucins vor. Den zu eigenen Versuchen erforderlichen Phloroglucintrimethyläther beschafften wir uns durch wiederholte Einwirkung von Diazomethan auf Phloroglucin [26]), was der Methylierung nach den Angaben Mannichs [27]) nach unseren Erfahrungen

---

[22]) E. Fischer und O. Pfeffer, A. 389 (1912), S. 198.
[23]) Friedlaender und Schnell, B. 30, (1897), S. 2153.
[24]) Dumont und Tambor, B. 43 (1910), S. 1969.
[25]) K. Freudenberg, H. Fikentscher u. M. Harder, A. 441 (1925), S. 170.
[26]) C. 1906, /I, S. 553.
[27]) C. Mannich, Ar. 252 (1904), S. 506.

deutlich überlegen war. Zur Gewinnung von Phloroglucindimethyläther verfährt man am zweckmäßigsten nach Pratt und Robinson [28]).

Im 4,6-Dimethoxycumaranon ist die in 2-Stellung befindliche Methylengruppe dank einer nunmehr geringen Enolisationstendenz gut zu erfassen und erweist sich bei verschiedenen Umsetzung als durchaus reaktionsfreudig; so wurden bereits von früheren Autoren[23]),[24]),[25]) mit zahlreichen aromatischen Aldehyden in stark alkalischem Medium schöne Kondensationsprodukte erhalten. Es war daher anzunehmen, daß diese Umsetzung genau so auf Ketone, z. B. Azeton zu übertragen war, was zu 2-Isopropenyl-4,6-dixoxycumaranon führen sollte.

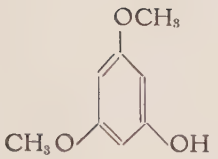
Diese Analogie bestätigte sich allerdings keineswegs und wurde demnach auf die beim 6-Oxycumaranon erfolgreiche Arbeitsweise zurückgeriffen. In der Tat konnten aus einer acetonischen Lösung von 4,6-Dimethoxycumaranon nach Einwirkung von wasserfreiem Zinkchlorid wohlausgebildete Kristalle vom Schmelzpunkt 171—171,5° isoliert werden, die sich auf Grund der Elementaranalyse als 2-Isopropenyl-4,6-dimethoxycumaranon bestätigten.

Die neu entstandene Isopropenyl-doppelbindung ließ sich relativ leicht absättigen. Platinoxyd in Eisessig bewirkte eine auffallend schnell verlaufende und deutlich begrenzte Wasserstoffaufnahme, wogegen bei Verwendung eines Palladiumkatalysators die Hydrierung nur zögernd vor sich ging. Das ölige Hydrierungsprodukt erstarrte erst nach wiederholter Destillation im Hochvakuum sehr langsam, und ergab dann aus Äther bei 91,5° schmelzende Kristalle, die durch die Bildung eines p-Nitrophenylhydrazons weiterhin charakterisiert werden konnten.

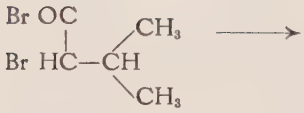
Die Möglichkeit, auf gänzlich andere Weise zum gleichen Körper zu gelangen, war durch eine eindeutige Synthese gegeben, deren Durchführung lediglich dem Strukturbeweis galt, aber hinsichtlich der praktischen Verwendung keineswegs den Vorzug verdiente. Die oftmals vergeblich versuchte Kondensation von Phloroglucindimethyläther mit α-Bromisovalerylbromid in Nitrobenzol durch Aluminiumchlorid erbrachte nach mühsamster Aufarbeitung ein Öl, aus dem schließlich einige wenige Kristalle zum Vorschein kamen, deren Schmelzpunkt von 90° und gleichbleibender Mischschmelzpunkt die Identität mit obiger Substanz bezeugten. Diese Cumaranonsynthese verlief folgendermaßen:

---

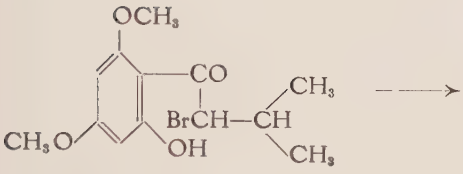
[28]) D. D. Pratt und R. Robinson, C. 1924/I., S. 2707.



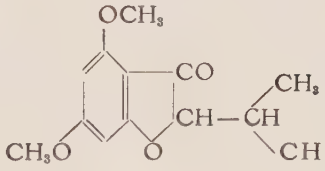
(32)



(33)

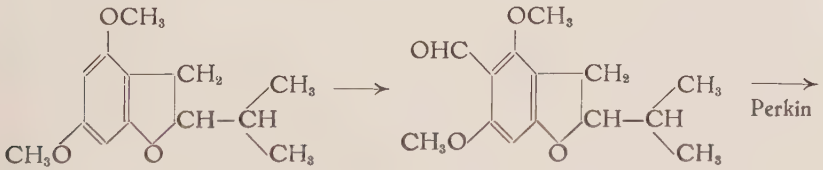


(34)

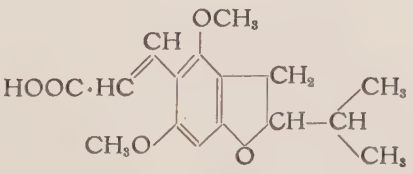


(35)

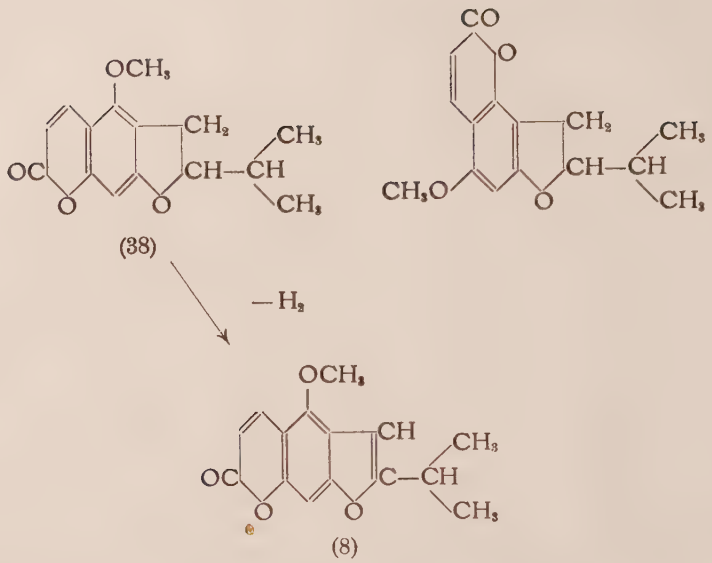
Die Ausbeuten waren hierbei aber stets ausnehmend schlecht und auch die zweckmäßigsten Abänderungen konnten die Neben- bezw. Zersetzungsreaktion kaum unterbinden. Eine nunmehrige Reduktion des Cumaranons (35) zum Cumaran (36) sollte die Einführung einer Aldehydgruppe in 5-Stellung ermöglichen, da erfahrungsgemäß Cumaranone der Gattermann'schen Synthese nur äußerst schwer zugänglich sind. Sodann war durch Ausführung einer Perkin'schen Cumarinsynthese in erster Stufe (37) zu erwarten und anschließend nach Abspaltung einer Methoxygruppe unter Wasseraustritt Laktonisierung zu (38).



(36)



(37)



Sollte sich diese Reaktionsfolge als durchführbar erweisen, so war über die in Frage stehenden Formulierungen für Xanthoxylin-„N" bereits grundlegend zu entscheiden; würde sich dabei (8) bestätigen, so bedarf es zu einer Totalsynthese nur noch der Dehydrierung von (38) zu (8).

Nun zeigten sich bereits hinsichtlich der Reduktion von (34) unbegreifliche Schwierigkeiten. Daß zwar eine derartige Reduktion keineswegs einfach ist, war schon aus den Versuchen R. Eberts [13]) am 6-Oxy-cumaranon zu ersehen; damals war sie nur auf katalytischem Wege unter Verwendung eines besonderen Pt-Pd-Katalysators [29]) zu verwirklichen. Aber selbst eine wiederholt versuchte katalytische Hydrierung dieser Art war erfolglos.

Weitere Versuche, die sich der Reduktion nach Clemmensen bedienten, ergaben gleichfalls kein Cumaran. Die hierbei erhaltenen, auch nach der Hochvakuumdestillation noch öligen Produkte reagierten noch deutlich mit Phenylhydrazin und mußte demzufolge die Carbonylgruppe noch vorliegen. Allerdings konnte in keinem Falle mehr das reine, bei 92° schmelzende Ausgangsmaterial zurückerhalten werden, sodaß nicht ganz ausgeschlossen war, daß die ölige Beschaffenheit doch von mehr oder weniger bereits reduzierter Substanz darunter Cumaran herrührte. Jedoch verliefen die mit den zähflüssigen Reaktionsprodukten angestellten Gattermann'schen Aldehyd-

[29]) N. D. Zelinski, K. Packendorf u. L. Leder-Packendorf, B. 66 (1933), S. 872 ff.

synthesen, die vorwiegend Cumaran in den 5-Aldehyd hätten überführen müssen, durchweg negativ.

Als besonders ungünstig erwies sich stets von neuem die ölige Konsistenz der Reaktionsprodukte, die eine eindeutige Charakterisierung immer erschwerte und damit eine definitive Aussage über die angestellten Versuche nur auf mühsamen Umwegen zuließ. Die erheblichen Schmelzpunktsunterschiede von Oxy- und Methoxycumaranonen ließen erwarten, daß die Verseifung der Methyläther zu den freien Phenolen höher schmelzende bezw. leichter kristallisierende Substanzen ergab. Nach v. Auwers [30]) eignet sich Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff recht gut zur Spaltung von Methoxylgruppen; hierbei resultierten aber durchweg stark verfärbte harzige Produkte, die nach einiger Zeit zu einem spröden durchsichtigen Lack erstarrten, der keinerlei Weiterverarbeitung mehr zuließ.

Reichstein [31]) entmethylierte in einer Arbeit über Oxy-cumarone diese mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure. In der Tat spaltet hierbei die Verbindung (34) reichlich Methylbromid ab, doch entstehen dann — auch bei vorsichtigstem Arbeiten — ähnlich wie im vorstehenden Versuch Produkte, deren Reinigung, bezw. nähere Charakterisierung auf die gleichen Schwierigkeiten stößt.

Somit war zunächst festgestellt, daß 4,6-Dimethoxycumaranon zwar im Gegensatz zum entsprechenden freien Phenol die Kondensation mit Aceton im gewünschten Sinne durchaus eingeht, jedoch bei der Entmethylierung Schwierigkeiten auftreten, die eine anderweitige Verätherung ratsam erscheinen lassen. Eine Benzylierung oder Benzoylierung bot gegenüber der unzweckmäßigen Acetylierung für die beabsichtigten Reaktionen keine Vorteile. Die Chlorkohlensäureester, deren gute Kristallisationsfähigkeit bekannt ist, weisen zwar eine erhöhte Alkaliempfindlichkeit auf, besitzen aber eine beachtenswerte Beständigkeit gegen Säuren, was für die in Frage kommenden Umsetzungen ausschlaggebend war.

Die vollkommene Veresterung reinen 4,6-Dioxycumaranons bereitete nach einiger Übung keine besonderen Schwierigkeiten, insbesondere trat eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der beiden phenolischen Hydroxyle nicht merklich in Erscheinung. Weniger reines Ausgangsmaterial hatte eine vermehrte Bildung nicht kristallisierender Öle und damit eine empfindliche Verminderung der Ausbeuten zur Folge.

4,6-Dicarbäthoxycumaranon schmilzt bei 84°, das entsprechende

[30]) v. Auwers, B. 47 (1914), S. 3296.
[31]) T. Reichstein, H. Ch. Act. 18 (1935), S. 820. und A. S. 383, S. 312.

Dicarbomethoxyderivat bei 104°. Zur weiteren Charakterisierung ist das bei 165—169° schmelzende Phenylhydrazon geeignet, wogegen die Bildung eines Oxims auf keine Weise erreicht werden konnte. Die Carbäthoxylierung ist von allen bisher ausgeführten Veresterungsmethoden die einzige glatt verlaufende Reaktion und beweist damit von neuem die vielseitige Verwendungsmöglichkeit der Chlorkohlensäureester, die bei der Aufklärung empfindlichster Substanzen, bei komplizierten in der Natur aufgefundenen Phenolen, insbesondere den Gerbstoffen und Catechinen in den Händen E. Fischers und K. Freudenbergs hervorragende Dienste leisteten.

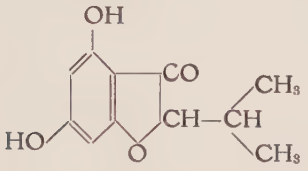
Nun wurde von neuem die Einführung der Isopropylgruppe in 2-Stellung versucht, was in Anlehnung an die zahlreichen früheren Versuche bald erreicht werden konnte. Die Kondensation mit Aceton hatte sich bereits früher bewährt, war aber hier weder mit Zinkchlorid noch anderen gebräuchlichen Kondensationsmitteln durchführbar. Sehr nette Dienste leistete hier trockenes HCl-Gas, das in einer acetonischen Lösung von Dicarbäthoxycumaranon eingeleitet in kurzer Zeit die Kondensation vollendete. Das durch Elementaranalyse bestätigte 4,6-Dicarbäthoxy-2-isopropenyl-cumaranon schmolz bei 114°.

Die eindeutig verlaufende katalytische Hydrierung war zweifellos auf die neu eingetretene Doppelbindung zurückzuführen, die durch Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff aufgerichtet werden konnte. Nur bei Verwendung von Platinoxyd-Eisessig fand wiederum eine schnelle und genau abgegrenzte Wasserstoffaufnahme statt. Das entstandene Dihydroprodukt lag zunächst als dickes Öl vor, mittels Äther-Petroläther wurden bei 54° schmelzende Kristalle erhalten.

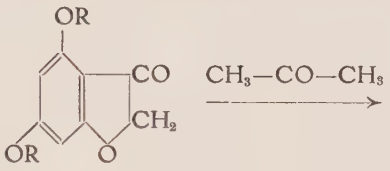
Die nunmehrige Verseifung sollte zu (49) führen, dessen Darstellung also im Gegensatz zum 2-Isopropenyl-6-oxy-cumaranon diesen Umweg erforderlich machte. Hierbei sind einige Vorsichtsmaßregeln zu beachten, die wiederum von der Empfindlichkeit des freien Phenols herrühren. Mittels Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur ergab die Verseifung rötliche Kristalle vom Fp. 196°, die sich auch durch die Elementaranalyse als das erwartete freie Phenol bestätigten. Schneller und zufriedenstellender gestaltet sich die Abspaltung der Carbomethoxygruppen, wenn man die Vorschrift Mauthners [32]) beachtet, die auf besonders empfindliche Phenole Rücksicht nimmt. Auch die Verseifung mit Barytlauge in der Kälte bewährte sich, wenngleich sie mehrere Tage erforderte, dafür aber zu einem sehr reinen Phenol führte.

[32]) F. Mauthner, J. pr. Ch. (2) 101, S. 93.

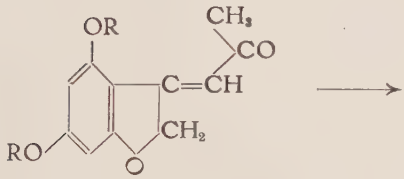
Bei näherer Betrachtung der hier und von Ebert ausgeführten Acetonkondensationen war nicht ohne Grund auch ein anderer Reaktionsverlauf möglich, der durch (40) und (41) veranschaulicht wird:



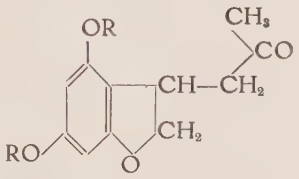
(39)



(40)



(41)



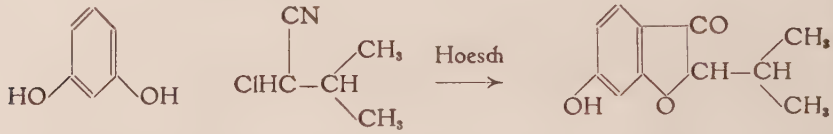
(42)

In diesem Falle mußte nach Hydrierung der Doppelbindung zu (42) der beim Aceton leicht nachweisbare Ketoncharakter bei diesem als mono-substituierten Aceton zu betrachtenden Körper wieder auftreten. Das war aber nicht der Fall, der Carbonylnachweis war sehr erschwert und nur die Bildung eines Phenylhydrazons zu erreichen. Ein derartiges Verhalten zeigten aber zahlreiche Cumaranone, weshalb der angenommene Reaktionsverlauf schon als wahrscheinlich gelten darf. Dafür spricht auch andererseits die Tatsache, daß bei allen bisher am Furanonring von Cumaranonen vorgenommenen Reaktionen die Carbonylgruppe der benachbarten Methylengruppe hinsichtlich der Reaktionstendenz merklich nachsteht. Dennoch bedurfte es eines eindeutigen Beweises, um jegliche Erwägung eines anderen Kondensationsverlaufes auszuschließen.

Das aus dem Dicarbäthoxyderivat vom Fp. 54° durch Verseifung erhaltene freie Phenol Fp. 196° konnte mittels Diazomethan zu einem bei 91,5° schmelzenden Dimethyläther methyliert werden, der sich nun identisch mit den bereits früher erhaltenen Isopropyldimethoxycumaranon erwies. Da nun Letzteres auf einem zweiten Wege synthetisiert wurde, der keinen Zweifel an der Struktur (34) läßt, so sind damit auch jegliche Bedenken über den Kondensationsverlauf beim Dicarbäthoxycumaranon und über die Konfiguration des Körpers 196° hinfällig.

In seinem Verhalten ist der Körper 196° dem 4,6-Dioxycumaranon durchaus ähnlich; besonders in Lösung tritt auch hier eine erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit zutage, die sich in einer mehr oder weniger starken Verfärbung nach rot äußert. Die Acetylierung bevorzugt gleichfalls die Bildung eines durch Enolisationserscheinungen bedingten Triacetoxy-cumarons (Fp. 88°).

Indes berichtete Yamashita [33]) von Versuchen zur Synthese des Oreoselons (10), wobei er durch Anwendung der Ketonsynthese nach Hoesch auf Resorcin und α-Chlorisovaleriansäurenitril zum 2-Isopropyl-6-oxy-cumaranon gelangt war.



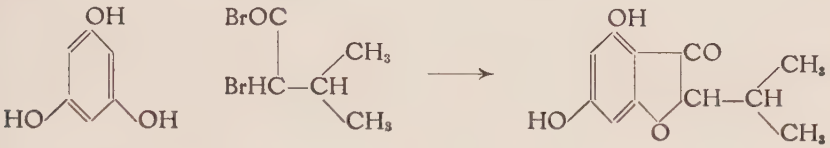
Bereits einige Zeit vorher konnte R. Ebert [13]) den gleichen Körper durch Kondensation von 6-Oxy-cumaranon mit Aceton erhalten und hatte damals den gleichen Schmelzpunkt ermittelt. Nun war aber die von Ebert ausgeführte und der Yamashita'schen Darstellungsweise sicherlich vorzuziehende Synthese auf 4,6-Dioxy-cumaranon nicht ohne weiteres übertragbar; es war durchaus möglich, daß in diesem Fall die Hoesch'sche Synthese vorteilhafter war. Leider stand das erforderliche Nitril nicht zur Verfügung, sodaß infolge der zeitraubenden Darstellung desselben die Versuche nicht zu Ende geführt wurden.

Gerade dieser Umstand ist nicht zuletzt der Anlaß zu einer bemerkenswerten Arbeit von Rosemund und Lohfert [34]). Diese Autoren bestätigten in ihrer Veröffentlichung die vielfach schlechte Zugänglichkeit und Kostspieligkeit der zu dieser Ketonsynthese erforderlichen Nitrile und suchen infolgedessen nach anderen Möglichkeiten zur Darstellung der bisher nur nach Hoesch zugänglichen Polyphenolketone. Die nach Behn [35]) modifizierte Friedel-Crafts'sche Reaktion stellt nach ihren Untersuchungen in vielen Fällen eine wesentliche Verbesserung dar. Wenn auch bereits vor Kenntnis dieser Arbeit auf ganz ähnliche Weise 2-Isopropyl-4,6-dimethoxycumaranon dargestellt werden konnte, so verlockten dennoch die Ergebnisse derselben, die Friedel-Crafts'sche Reaktion erneut mit Phloroglucin und α-Bromiso-

---

[33]) M. Yamashita, C. 1936/I., S. 338.
[34]) K. W. Rosemund und H. Loffert, B. 61 (1928), S. 2601 ff.
[35]) D.R.P. 95, 901 (1897).

valerianylbromid unter Berücksichtigung der von Rosemund u. M. besonders empfohlenen Einzelheiten zu versuchen.



(48) (49)

Tatsächlich konnte in ca. 20%iger Ausbeute reines 2-Isopropyl-4,6-dioxycumaranon erhalten werden, identisch mit dem auf anderem Wege synthetisierten Produkt.

Diese im Grunde auf der Friedel-Crafts'schen Reaktion beruhende Cumaranonsynthese ist zwar relativ einfach aber gleichwohl noch nicht vollauf befriedigend. Nur wenig erfolgreich bemühte ich mich, die Ausbeuten durch einige Abänderungen zu erhöhen; das rührt wohl vornehmlich von der nie ganz zu vermeidenden Zersetzung des α-Halogensäurechlorids zu β,β-Dimethylacrylsäure her, worauf die in erhöhtem Maße anfallenden harzigen Produkte u. a. zurückzuführen sind.

Eine nunmehr durchzuführende Reduktion des vorliegenden Cumaranons (50) zum Cumaran (51) war im Hinblick auf die Angliederung des Cumarinringes (nach Perkin) insofern erforderlich, als auf Grund früherer Versuche die Einführung einer Aldehydgruppe in den aromatischen Kern bei Cumaronen und Cumaranonen nahezu unmöglich erscheint, bei Cumaranen dagegen keine Schwierigkeiten bereitet. Man kann diese Erscheinung zunächst nur aus dem Einfluß der „C=O-" bzw. „C=C"-Gruppierung erklären, der jeweils ein mehr oder weniger negativer Charakter zuzusprechen ist.

(50) (51)

Die hier in Frage stehende Reduktion, insbesondere auf katalytischem Wege, stellt eine bedeutungsvolle, vorerst aber noch recht schwierige Reaktionsstufe für die Synthese von Furocumarinen dar;

infolgedessen wurde auch bereits von verschiedener Seite dieses Problem ernstlich bearbeitet.

Zunächst gelang es bereits R. Ebert [13]) 6-Oxycumaranon mit einem besonderen Pd-Pt-Katalysator [29]) zum Cumaran zu reduzieren; späterhin berichtete auch Späth und M. [36]) von der analogen Reduktion des 6,7-Dioxycumaranons mittels Pd-Tierkohle bei erhöhter Temperatur. Aber selbst diese sehr wirksamen Reduktionsbedingungen waren bei 4,6-Dioxycumaranon kaum erfolgreich. Wenngleich bei der Verwendung von Palladium bzw. Platin in Eisessig meist eine sehr geringe aber nie ganz zum Stillstand kommende Wasserstoffaufnahme stattfand, die in Essigester, Alkohol, Methanol usw. nicht zu bemerken war, so ergab doch die Aufarbeitung vorwiegend unverändertes Cumaranon neben einem geringen Prozentsatz eines öligen, keineswegs aber einheitlichen Reaktionsproduktes. Demnach ist anzunehmen, daß u. U. eine teilweise Hydrierung stattgefunden hat, die sich wahrscheinlich nicht auf die Carbonylreduktion beschränkt, sondern möglicherweise auch schon von Anfang an an anderer Stelle eingesetzt hat. Kernhydrierungen wären bei dem zugrundeliegenden Phloroglucinskelett keineswegs ausgeschlossen, eine hydrierende Aufspaltung des Furanringes unter diesen sehr wirksamen Reduktionsbedingungen gleichfalls nicht von der Hand zu weisen. Ähnliche Perhydrierungen waren bei der Reduktion des 6-Oxycumaranons [13]) festzustellen und Robertson [37]) berichtet von entsprechenden Beobachtungen bei der wiederholt versuchten Reduktion von 2-Isopropyl-6-oxycumaranon auf katalytischem Wege.

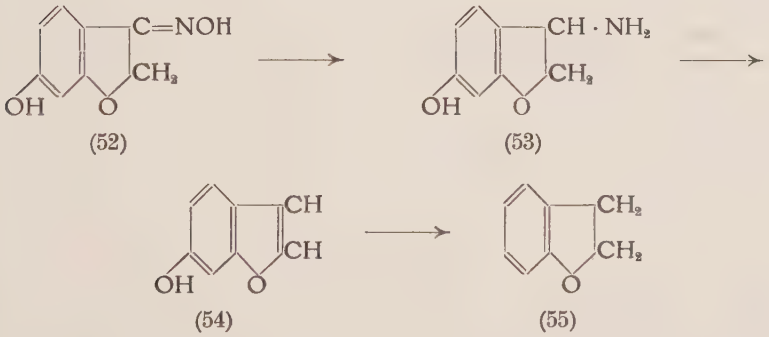
Um alle Möglichkeiten der katalytischen Reduktion zu erschöpfen, wurde noch der als besonders wirksam empfohlene Platin-Kieselgel-Katalysator Nr. 13 b und Nr. 17 der Göttinger Membranfilter Ges., der bei der Mikrohydrierung nach Bretschneider beste Dienste leistet, herangezogen. Das Ergebnis war kaum ein anderes, die Wasserstoffaufnahme ging genau so unbefriedigend vonstatten, die weder kristallisierenden noch destillierbaren Reaktionsprodukte waren nicht weiter verwertbar.

Auf der Suche nach verschiedenen Reduktionsmöglichkeiten schien mir eine Arbeit von Strauß und Grindel [38]) besonders bemerkenswert, insofern darin Carbonylreduktionen unter erstaunlich milden Bedingungen durchgeführt werden. Genannte Autoren verwandten in der Hauptsache $PdCl_2$ in Aceton und stellen ihre Versuche an zahlreichen

[36]) E. Späth und M. Pailer, B. 69 (1936), S. 769.
[37]) A. Robertson und St. W. George, C. 1937/II, S. 3895/99.
[38]) A. 439, S. 276.

Verbindungen mit „Kern-benachbarten Carbonylgruppen“ an. Diese Methode schien mir sehr geeignet, da einerseits eine Carbonylgruppe gleicher Stellung vorlag und andererseits Perhydrierungen, wie sie in Platinoxyd-Eisessig auftraten, kaum zu befürchten waren. Bei der Ausführung wurden die Angaben hinsichtlich der Beschaffenheit von Wasserstoff, Katalysator und Lösungsmittel streng eingehalten. Dennoch erwies sich die Reduktion zum Cumaran nicht durchführbar, die Wasserstoffaufnahme beschränkte sich sowohl bei 4,6-Dioxycumaranon wie auch beim 2-Isopropylderivat stets nur auf einen geringen Teil der erforderlichen Menge.

Sonn und Patschke [39]) gelangten auf anderem Wege von Cumarananonen zu Cumaranen; sie reduzierten das Oxim des 6-Oxycumaranons (52) mit Natriumamalgam und konnten dann durch einfaches Erhitzen aus dem erhaltenen Aminocumaran (53) unter Bildung des Cumarons (54) Ammoniak abspalten, wonach die weitere Hydrierung zum Cumaran ihnen dann keine Schwierigkeiten mehr bereitete.



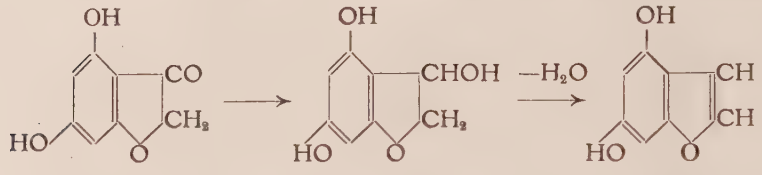
(52) (53) (54) (55)

Die Übertragung dieses Verfahrens scheiterte schon an der Tatsache, daß weder von 4,6-Dioxycumaranon noch vom 2-Isopropylderivat irgendwie ein Oxim erhalten werden konnte. Gewisse Abänderung der üblichen Oximierungsmethoden, wie sie u. a. von E. Ott [40]) für besonders empfindliche Oxycarbonylverbindungen, von Gulati und Ray [41]) für schwer darstellbare Oxime vorgeschlagen werden, wurden dabei durchaus berücksichtigt. Möglicherweise tritt auch hier wieder der störende Einfluß der Hydroxylgruppen in Erscheinung, denn die entsprechenden Dimethyläther bilden ohne weiteres schöne Oxime. Bei

[39]) A. Sonn und E. Patschke, B. 58 (1925), S. 97.
[40]) E. Ott und E. Nauen, B. 55 (1922), S. 926.
[41]) K. C. Gulati und J. N. Ray, C. 1937/I, S. 2371.

den Chlorkohlensäureestern tritt eine Verseifung zu den freien Phenolen so schnell ein, daß hier eine Oximbildung aus dem gleichen Grunde verhindert wird. Ähnliche Komplikationen machten sich beim Versuch der Darstellung eines Hydrazons bemerkbar, weshalb die Reduktion nach Kishner-Wolff ebensowenig in Anwendung zu bringen war.

Eine weitere Möglichkeit eröffnete sich durch die Reduktion der in Frage stehenden Carbonylgruppe zur sekundären Alkoholgruppe (57); einer Wasserabspaltung zum Cumaron (58) wäre dann eine vermutlich leicht durchführbare Hydrierung zum Cumaran anzuschließen.



(56) (57) (58)

K. Freudenberg [42]) empfiehlt von den zahlreichen Reduktionsmitteln, die zur Überführung der ähnlich gebauten Flavanone (59) in die entsprechenden Flavanole (60) versucht wurden, Aluminiumamalgam als allein brauchbar, da durch das sonst gebräuchliche Natriumamalgam, ebenso durch Zink in Natronlauge, Aufspaltung des sauerstoffhaltigen Ringes erfolgte.

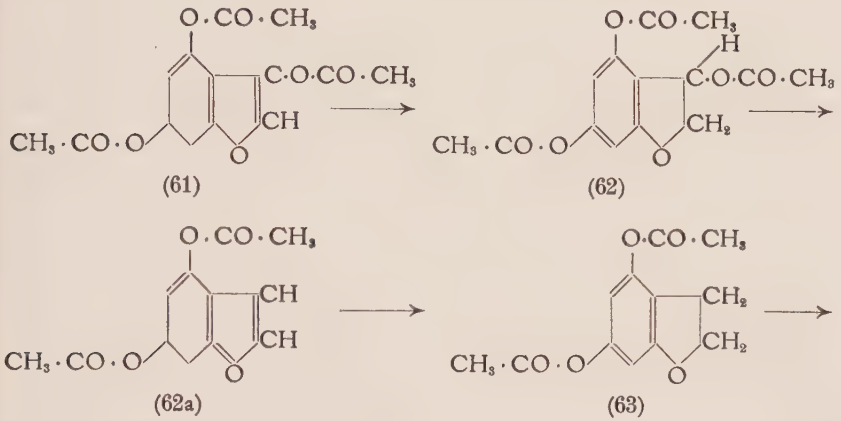
(59) (60)

Verschiedene Versuche nach dieser Art verliefen keineswegs befriedigend; vor allem machte die Aufarbeitung, die Trennung der Substanzen von dem voluminösen Aluminiumhydroxyd, große Mühe und waren Reduktionsprodukte in nennenswerter Menge nicht zu erfassen.

Dieser eben beschriebenen Reaktionsfolge recht ähnlich ist eine katalytische Hydrierung des Triacetoxycumarons (61) zu (62), das dann unter Essigsäureabspaltung bzw. nach vorheriger Verseifung un-

[42]) K. Freudenberg und L. Orthner, B. 55. (1922), S. 1749.

ter Wasserabspaltung (62 a) erneut hydriert gleichfalls zum Cumaran (63) führt.



Trotz vermehrter Zwischenstufen bietet dieser Weg Vorteile; allein die sorgfältige Reinigung der Zwischenprodukte, die erfahrungsgemäß für einen erträglichen Verlauf der katalytischen Hydrierungen nicht zu umgehen war, brachte so große Substanzverluste mit sich, daß ein erfolgreiches Weiterarbeiten erheblich in Frage gestellt wurde. Eine an dieses Schema sich anlehnende Furocumarinsynthese konnten E. Späth u. M. verwirklichen [16]).

Die einzige noch verbleibende Möglichkeit war die Reduktion nach Clemmensen, deren Selektivität gegenüber Carbonylgruppen hier besonders angebracht schien; weiterhin ist sie außerordentlich einfach und läßt Perhydrierungen, die bei den bisherigen Versuchen vorherrschend zu sein schienen, nicht allzusehr befürchten. Eine derartige Reduktion der Cumaranone ist bereits von verschiedener Seite erwogen worden und wurde sie im hiesigen Institut schon am 6-Oxycumaranon wiederholt versucht, jedoch stets ohne Erfolg. Allerdings ließ sich aus den derzeitigen Versuchen nie einwandfrei ersehen, ob tatsächlich keine Reduktion stattgefunden hat oder ob die Isolierung bzw. Empfindlichkeit der zu erwartenden Cumarane die Hauptschwierigkeit darstellt.

Die in gleicher Weise mit 4,6-Dioxycumaranon angestellten Versuche verliefen keineswegs günstiger. Es war ein vergebliches Bemühen, die stark verfärbten, stets öligen Reaktionsprodukte irgendwie zu reinigen, bzw. zu trennen und durch Identifizierung entsprechender Substanzen einen Überblick über den Verlauf zu gewinnen. Bei allen

Versuchen war unverändertes Ausgangsmaterial, das auf Grund seines hohen Schmelzpunktes relativ leicht feststellbar sein mußte, in keinem Falle mehr aufzufinden. Es darf natürlich nicht außer Acht gelassen werden, daß das im Wesen der Clemmensen-Reduktion liegende stundenlange Erhitzen in stark saurem Medium, zudem das dabei entstehende Zinkchlorid Nebenreaktionen, insbesondere Kondensationen, zu denen hier ohnedies eine gewisse Neigung besteht, stark begünstigt. Das vermag z. T., aber nicht allein den Mißerfolg zu erklären.

Die zweckmäßigen Abänderungen der Reaktionsbedingungen bezogen sich einerseits auf das zur Verwendung gelangende Zink, dessen Güte und Reinheit u. U. ausschlaggebend für das Gelingen der Reduktion sein kann. Andererseits wurde durch vorsichtiges Erhitzen und mäßige, aber dennoch wirksame Säurekonzentration eine weitgehende Schonung des Materials angestrebt, was sich dann schließlich in einer nurmehr geringen Verfärbung, bzw. Verharzung auswirkte. Weiterhin wurde bei der Aufarbeitung besonderer Wert auf eine restlose Entfernung von Zinksalzen gelegt, da ihre Beimengung die mangelnde Kristallisationsfähigkeit und die Schwierigkeit der Hochvakuumdestillation verursachen könnten. Somit konnte aus 4,6-Dioxycumaranon ein dickflüssiges Öl erhalten werden, das nach Destillation bei 0,03 mm und 150—170° nur noch schwach gelb gefärbt war und dann auch nach einiger Zeit strahlig-kristallin erstarrte. Eine weitere Reinigung bzw. Identifizierung scheiterte einerseits an der außerordentlich geringen Menge, andererseits an der unbegrenzten Löslichkeit in Alkohol, Aceton, Äther usw. gegenüber einer gänzlichen Unlöslichkeit in den übrigen, gebräuchlichen Lösungsmitteln. Mit den so erhaltenen Substanzen wurden wiederholt Aldehydsynthesen kleinsten Ausmaßes angestellt, ohne daß der gewünschte Aldehyd gefaßt werden konnte, was aber sicherlich auf die außerordentlich kleinen Mengen (0,3—0,5 g) zurückzuführen sein wird.

Es war zu hoffen, daß die ohne Zweifel kräftigen Reaktionsbedingungen der Reduktion nach Clemmensen sich weniger nachteilig bemerkbar machen würden bei solchen Substanzen, in denen der Empfindlichkeit freier Phenole durch Verätherung, der Kondensationsfreudigkeit des Cumaranonringes durch Substitution Vorschub geleistet ist; dementsprechend wurden die Reduktionsversuche auch auf Dicarbäthoxycumaranon, Isopropyldioxycumaranon und Isopropyldicarbäthoxycumaranon ausgedehnt. Trotz einer Vielzahl von Versuchen war es bis jetzt noch nicht möglich, über die erhaltenen Produkte eine genaue Aussage zu machen, da sich bei der Isolierung wiederum viele der oben erwähnten Schwierigkeiten einstellten. Diejeni-

gen Ansätze, die günstigstenfalls Isopropyl-dioxy-cumaran hätten ergeben müssen, lieferten stets ein nach wiederholter Hochvakuumdestillation im Verlaufe mehrerer Wochen kristallisierendes Öl; jedoch war die Isolierung analysenreiner Kristalle, insbesondere ihre Abtrennung von den halbflüssigen Beimengungen, nicht zu bewerkstelligen. Einige wenige, mit der Lupe ausgelesene und mit Äther abgespülte Kristalle zeigten einen undeutlichen, zwischen 165 und 169° liegenden Schmelzpunkt. Eine Probe des halbreinen Materials löste sich spielend in allen hydroxylhaltigen Lösungsmitteln und kam daraus erst wieder nach freiwilligem Abdunsten als rot bis braun gefärbter, undeutlich kristalliner Rückstand zum Vorschein. Besonders erwähnt sei die immer wieder beobachtete erstaunliche Stabilität der Chlorkohlensäureester gegenüber Mineralsäuren; denn diese vertragen stundenlanges, bisweilen auch tagelanges Erhitzen mit mäßig konzentrierten Säuren, was mithin für die Anwendbarkeit der Clemmensenreduktion von einiger Bedeutung sein dürfte.

Trotz dieser wenig ermutigenden Resultate ist die Clemmensen-Reduktion der Cumaranone zu Cumaranen keineswegs zu verwerfen; es ist sehr wahrscheinlich, daß sie sich in sachgemäßer Modifikation auch hier bewähren wird. Denn wenn es Robertson [43]) gelang, nach Überwindung einiger Schwierigkeiten die ganz ähnlich gebauten Chromanone hiermit glatt zu reduzieren und Limaye [44]) in der Resorzinreihe bei Carbonylgruppen gleicher Stellung Erfolg hatte, so ist die analoge Reduktion der Cumaranone doch wohl recht naheliegend.

Nachdem somit die geläufigsten Reduktionsmethoden erschöpft und auf keine Weise zum Cumaran zu gelangen war, das über den Cumaranaldehyd zweifellos eine geeignete Vorstufe zur Anfügung eines α-Pyronringes darstellt, wandten wir uns anderen Möglichkeiten zu. Insbesondere dachten wir an die Einführung solcher Substituenten, deren Eintritt nicht — wie im Falle der Aldehydgruppe — die Cumaranonstruktur hinderlich zu sein schien.

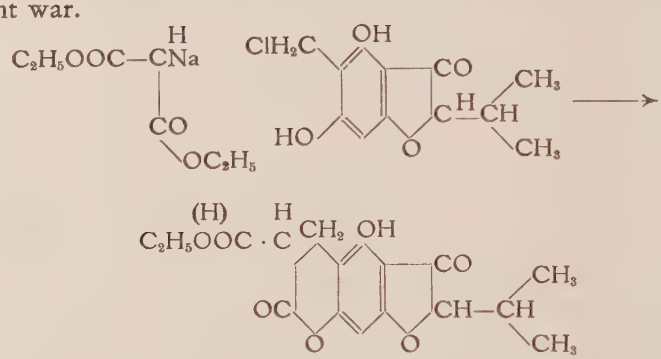
Von den vereinfachten Cumarinsynthesen nach Pechmann [45]) oder Wislicenus [46]), die bekanntlich auf die Phenole ohne weiteres anwendbar sind, mußte aus mancherlei Gründen abgesehen werden. Es ist nicht allein die Unsicherheit des Gelingens und die Unübersichtlichkeit des Reaktionsverlaufes sondern nicht zuletzt die wenig günstigen Ausbeuten, die ihre Anwendbarkeit schon stark einschränken; es kommt

---

[43]) A. Robertson, J. ch. Soc. Ld. (1937), S. 279.
[44]) D. B. Limaye, C. 1936/II, S. 86/87.
[45]) v. Pechmann, B. 17, (1884), S. 932.
[46]) W. Wislicenus, A. 316, S. 23 ff.

hier auch noch die Cumaranonstruktur hinzu, die sich erfahrungsgemäß unter den dazu erforderlichen Bedingungen besonders ungünstig auswirkt und weitgehend zu Nebenreaktionen Anlaß gibt.

Hinsichtlich der oben erwogenen Einführung anderer Substituenten wurde vor allem die Oxymethylgruppe (— CH_2OH) erwogen, die einerseits als solche nach Lederer und Manasse [47]), andererseits über die Chlormethylgruppe nach Blanc [48]) eingefügt werden kann. Einer zweckentsprechenden Oxydation [49]) zur Aldehydgruppe wäre alsdann die Perkin'sche Synthese anzuschließen, wogegen im Falle der Chlormethylgruppe durch Kondensation mit Natriummalonester entsprechend den folgenden Formeln der Cumarinringschluß erreichbar gedacht war.



Für die Darstellung besagter Oxymethyl- bzw. Chlormethylverbindungen, die besonders in der Großtechnik ausgedehnte Anwendung finden, haben sich je nach der Besetzung des aromatischen Kerns verschiedenartig abgeänderte Verfahren bewährt. So genügt beispielsweise bei einigen Nitrophenolen bereits die Einwirkung von konzentrierter Salzsäure und 40%iger Formaldehydlösung bei mäßig erhöhter Temperatur; in anderen Fällen dagegen empfiehlt es sich, mit Trioxymethylen und HCl-Gas unter Ausschluß von Wasser evtl. unter Zugabe von Kondensationsmitteln zu arbeiten [48]) [49]). Hinsichtlich der Beeinflussung durch bereits vorhandene Gruppen stellten Störmer und Behn [50]) fest, daß der Eintritt von Oxymethyl in saurem Medium bei aromatischen Verbindungen erleichtert wird durch Substituenten negativen Charakters, die sich neben einer Hydroxylgruppe befinden

[47]) L. Lederer, J. pr. Th. (2) 50 (1894), S. 223. O.M.B. 27 (1894), S. 2409; Bayer. u. Co. B. 29 (1896) Ref. 322

[48]) G. Blanc, C. 1923/I, S. 1571; vgl. J. v. Braun, B. 66 (1933) S. 1471 ff.

[49]) G. Blanc, S. 1922/II, S. 1138; PP. Schorygin u. S. A. Shoblinskaja, C. 1937/I, S. 1678.

müssen. Demnach erschien die Einführung einer Chlor- bzw. Oxymethylgruppe in die 5-Stellung des Isopropyldioxycumaranons begünstigt, nicht allein durch den — infolge Anhäufung phenolischer Hydroxyle — reaktionsfreudigen Benzolkern, sondern auch auf Grund des vom Furanring ausgehenden negativen Effektes.

Die entsprechenden Versuche zeigten, daß eine Einwirkung von Formaldehyd-Salzsäure in jedem Falle stattfand. Jedoch was lediglich zu befürchten gewesen wäre, trat ein: die Reaktion ging stets zu weit und führte nie zu wohldefinierten Produkten. Polymerisations- und Kondensationsreaktionen waren offensichtlich vorherrschend, was selbst durch vorsichtigstes Arbeiten und mildeste Reaktionsbedingungen nicht zu verhindern war. Es erschien somit zwecklos, diesen Weg weiter zu verfolgen.

Allerdings scheinen die Verhältnisse in alkalischem Medium günstiger zu liegen. Diese als Lederer-Manasse'sche Reaktion bezeichnete Modifikation wurde zur Orientierung zunächst auf Dioxycumaranon angewandt. Die Versuche führten jedoch bis jetzt noch nicht zu verwertbaren Resultaten, da im Falle des Dioxycumaranons das Gemisch spontan zu einem unbrauchbaren gelatinösen Polymerisat erstarrte. Angebrachter erscheint diese Arbeitsweise bei Oxycumaranonen mit einer Seitenkette am Furanring in 2- bzw. 3-Stellung. In dieser Hinsicht konnten vor kurzem im hiesigen Institut Erfolge erzielt werden, die eine allgemeine Anwendbarkeit der Methode auf furansubstituierte Cumaranone erhoffen lassen.

Am Ende dieser lediglich von 4,6-Dioxycumaranon ausgehenden Versuche mag ein Körper nicht unerwähnt bleiben insofern sich durch ihn weitere synthetische Möglichkeiten auf dem Gebiete der Furocumarine 3- und mehrwertiger Phenole eröffnen. Infolge der Kostspieligkeit des Phloroglucins und der übrigen höheren Phenole verdient das 4,6-Diacetoresorcin einige Beachtung. Die Fries'sche Verschiebung macht seine Beschaffung nicht allzuschwierig. Es wäre dann lediglich eine Frage der geeigneten Umwandlung der kernständigen Acetogruppen, um alsdann den Furan- und α-Pyronring zu schließen. Die gegenseitige Lage dieser Ringe wird durch die bereits festgelegte m-Stellung der Anschlußstellen weitgehend vorausbestimmt und dadurch die Zahl der möglichen isomeren Furocumarine eingeschränkt.

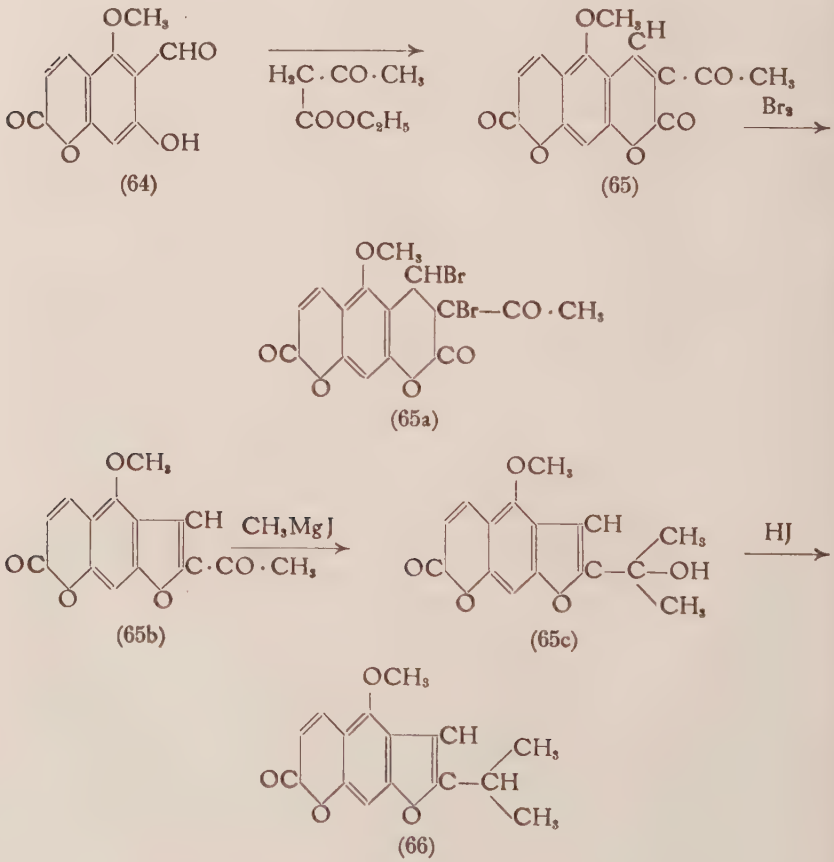
Andererseits wäre durch Nitrierung des Diacetoresorcins die Einführung weiterer phenolischer Hydroxyle nach bekannten Methoden möglich. Eingehendere Bearbeitung dieses Problems in unserem Labo-

---

[50]) R. Störmer und K. Behn. B. 34 (1901), S. 2455.
R. Störmer und E. Oetker, B. 37 (1904), S. 192 ff.

ratorium verlief bereits recht erfolgversprechend und es steht zu hoffen, daß dadurch Pimpinellin, Isopimpinellin und ähnliche Naturstoffe aufgebaut werden können.

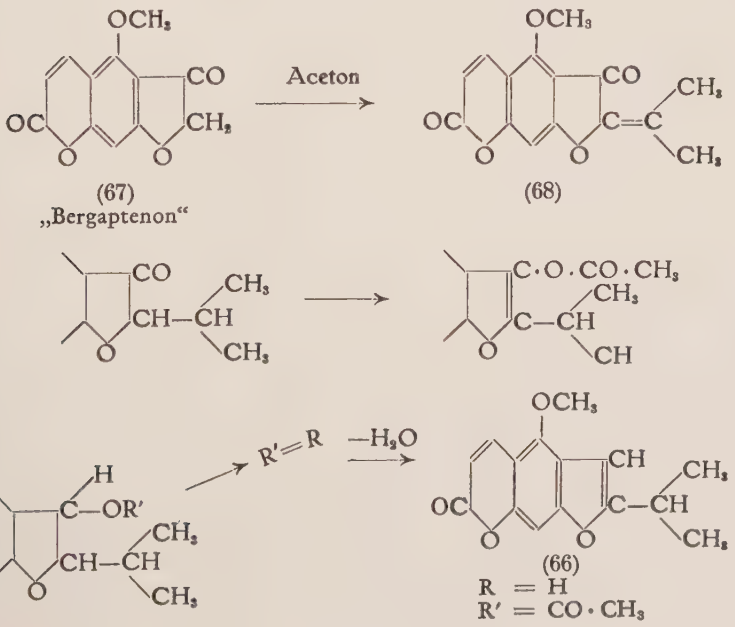
Vorstehende Versuche geben somit einen wesentlichen Aufschluß, inwieweit 4,6-Dioxycumaranon, überhaupt ganz allgemein die Cumaranone für Furocumarinsynthesen in Frage kommen können; jedoch schien das speziell damit verbundene Ziel, die für Xanthoxylin „N" in Erwägung gezogene Struktur durch Synthese zu entscheiden, nicht so schnell erreichbar. Somit wurde auf das glücklicherweise zur Verfügung stehende Bergapten zurückgegriffen; vielleicht ließ sich hier eine entsprechende Substitution im Furanring vornehmen, um zu (8) zu gelangen. Hierfür schienen zwei Möglichkeiten in Frage zu kommen, deren eine durch folgende Formelbilder wiederzugeben ist:



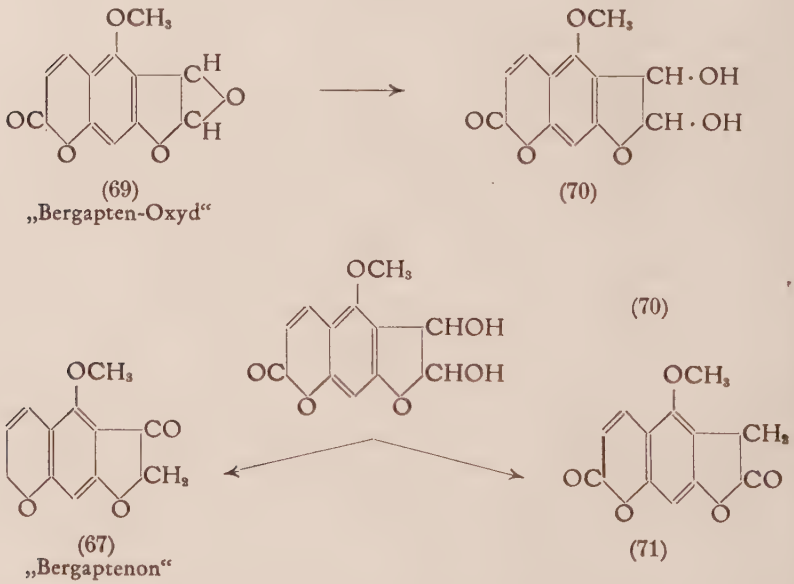
Der Aldehyd (64) ist von Zimmermann [7]) durch gemäßigte Ozonisation von Bergapten in befriedigender Ausbeute erhalten worden. Dessen Kondensationsprodukt mit Acetessigester sollte — erforderlichenfalls nach Verseifung der Estergruppe — zum 3-Aceto-dicumarin (65) laktonisiert werden. Karrer [12]) hat nun gezeigt, daß Cumarine über Cumarindibromid und Cumarilsäure nach anschließender Decarboxylierung in Cumaron übergeführt werden können; dem entspräche 65a bis d. Durch Grignardierung des so erhaltenen 2-Acetocumarons sollte 65c erhalten werden, dessen Reduktion das in gewünschter Weise substituierte Bergapten erwarten ließ (66 bzw. 8).

Nachfolgende Überlegung führte uns aber dann auf einen einfacheren und fast noch aussichtsreicheren Weg, der zudem einige im Laufe vorstehender Untersuchungen gesammelte Erfahrungen verwertbar zu machen versprach.

Wenn sich Bergapten in „Bergaptenon" (67) überführen läßt, so war die bei Oxy- und Dioxycumaranon ausgeführte Kondensation mit Aceton wahrscheinlich auch hier zu erreichen; es konnte dann nicht mehr allzuschwer sein, das Isopropenylderivat 68 nach früher skizziertem Verfahren (Enolacetat → Hydrierung → Essigsäure- bzw. Wasserabspaltung) in (66) überzuführen.



Zwecks Darstellung des „Bergaptenons“ wurde Bergapten der Benzopersäureoxydation unterworfen, um auf diese hinreichend bekannte Weise zunächst zum Äthylenoxyd (69) zu gelangen, dessen Aufspaltung zum Glykol (70) evtl. schon bei der Aufarbeitung eintreten könnte. Nach Michael und Leighton [51]) lassen sich durch wässerige Halogenwasserstoffsäure die Äthylenoxyde in einem Arbeitsgang über die Halogenhydrine in die isomeren Aldehyde bzw. Ketone umlagern. In Anwendung auf den vorliegenden Fall würde somit eine entsprechende Behandlung des aus Bergapten darzustellenden Äthylenoxydes (69 = „Bergaptenoxyd“) entweder zum Bergaptenon (67) oder zu den isomeren „γ-Lacton“ (71) führen.



Die von Zimmermann [7]) beim Bergaptenabbau gemachten Erfahrungen berechtigen zu der Annahme, daß bei einer milden Oxydation des Bergaptens zunächst nur die Furan- nicht aber die Cumarin-Doppelbindung in Reaktion tritt; denn die bei gelinder Ozonisation erfolgende Bildung des Aldehydes (6) läßt recht einleuchtend auf eine deutlich abgestufte Reaktionsfähigkeit der zwei verschiedenartigen Doppelbindungen schließen. Als weitere Stütze hierfür diene das Verhalten bei der katalytischen Hydrierung, wo im Gegensatz zu der

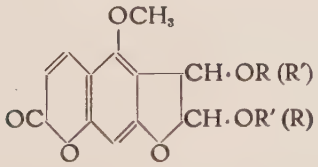
[51]) A. Michael, V. L. Leighton, B. 39 (1906), S. 2793.

leicht abzusättigenden Furandoppelbindung die des α-Pyronringes nur schwer zu hydrieren ist.

Die Einwirkung von Benzopersäure auf Bergapten, über die im folgenden berichtet werden soll, nahm einen bisher weniger beobachteten Verlauf:

Bergapten wurde mit einer dem Wirkungswert nach bekannten Menge Benzopersäure in Chloroform solange belassen, bis die titrimetrisch zu erfassende Abnahme des Oxydationswertes auf Vollständigkeit der Reaktion schließen ließ, d. h. bis pro Mol Bergapten ein Mol Sauerstoff verbraucht war. Die Aufarbeitung ergab nach Entfernung der Säuren lediglich zwei Körper verschiedenen Schmelzpunktes, deren einer unverändertes Bergapten war. Die andere, nach wiederholter Umkristallisation aus Methanol bei 168—169° schmelzende Substanz war auf Grund ihrer Elementaranalyse zunächst mit keinem der zahlreichen in Erwägung gezogenen Reaktionsprodukte in Einklang zu bringen. Die C-H-Werte verwiesen in vorzüglicher Übereinstimmung auf eine Mischung von Bergapten und Benzopersäure in molekularen Verhältnissen; demnach war die Art der gegenseitigen Bindung zu klären.

Die Persäure hat somit nicht unter Oxydbildung auf Bergapten eingewirkt; sehr wahrscheinlich hat Anlagerung der Benzoepersäure an eine Doppelbindung statgefunden, wofür wieder der Furanring in erster Linie in Frage zu kommen schien.



R = H
R' = C_6H_5CO —

Wie weit es sich um eine primäre oder sekundäre Reaktion handelt, war in ähnlichen Fällen bislang noch reichlich umstritten und hat man sich erst in neuerer Zeit zugunsten einer sekundären entschieden. In Ermangelung der sicheren Kenntnis evtl. auftretender Zwischenstufen sei der Reaktionsablauf durch obige Formeln vereinfacht dargestellt.

Eine dieser Formulierung entsprechend gebundene Benzoesäure sollte nicht allzuschwer nachweisbar sein; das war in der Tat der Fall. Aus dem nach Einwirkung von Alkali durch Ansäuern ausfallenden Produkt konnte auf dem Kempf'schen Apparat bei relativ niedriger Temperatur die Benzoesäure in schönen Nadeln heraussublimiert wer-

den und ließ sich als solche durch Schmelzpunkt und weitere Reaktion unschwer identifizieren. Im Gegensatz zur ursprünglichen Substanz tritt beim Übergießen des Verseifungsproduktes mit wässriger Natriumbikarbonatlösung deutliche CO_2-Entwicklung ein und die teilweise Lösung entspricht etwa der in Freiheit gesetzten Benzoesäure.

Diese Befunde stehen in bester Übereinstimmung mit der Annahme, daß in dem durch Benzoepersäure erhaltenen Produkt eine Substanz vom Typ des Glykolmonobenzoats vorliegen muß, aus dem durch Verseifung das analoge Glykol und Benzoesäure resultieren (70). Die Benzoylgruppenbestimmung nach R. Kuhn und H. Roth [15]) sprach gleichfalls hierfür.

Weitere Untersuchungen, die zur Aufklärung dieses bemerkenswerten Reaktionsverlaufes erforderlich wären, wurden vorerst zurückgestellt und der Weg zu (66) wieder aufgenommen.

Eine saure Verseifung des Benzoepersäureanlagerungsproduktes zum Diol (70) sollte durch weiteres Erhitzen mit Mineralsäuren entweder zum Bergaptenon (69) oder zum Lacton (71) führen; 1,2-Diole sollen nach Beobachtungen verschiedener Autoren [52]) auf diese Weise leicht solchen Umwandlungen unterliegen. Die entsprechenden Versuche erfüllten nicht diese Erwartung; durch die Säureeinwirkung wurde die Substanz zu sehr in Mitleidenschaft gezogen, andererseits machte die in beschränkter Menge zur Verfügung stehende Substanz Versuche größeren Maßstabes oder unter zweckmäßigeren Bedingungen unmöglich.

Das benzoesäurefreie Produkt der alkalischen Verseifung schmolz bei 182° und stellt höchstwahrscheinlich das Diol dar. Seine Isolierung ist außerordentlich schwierig und beschränkte sich die vorliegende Menge reinen Materials auf wenige Kristalle, die nicht einmal zur Elementaranalyse ausreichten. Somit mußte die beabsichtigte Wasserabspaltung am unreinen Diol versucht werden; hierzu bot sich einerseits die bereits oben erwähnte Möglichkeit durch Erhitzen mit Mineralsäure, andererseits erscheinen sonstige Wasserabspaltungsmittel verwendbar, von denen in ähnlichen Fällen mitunter erfolgreich Gebrauch gemacht wurde [53]). Die mit kleinsten Mengen angestellten Versuche ergaben stets gleichartige Reaktionsprodukte halbfester Konsistenz, deren weitere Identifizierung nicht erreichbar war. Es muß dahingestellt bleiben, ob die von uns angenommenen Verhältnisse

[52]) A. Lieben, M. 23 (1902), S. 60 ff.; J. Kundakow, Ch. Ztg. 26 (1902), S. 469; A. Franke und F. Lieben, M. 35 (1904), S. 1431. H. Meyer, Lehrbuch der organischen Methodik, 4. Aufl., I/S. 615.

[53]) E. Späth und P. Kainrath, B. 66 (1933), S. 921.
E. Späth und K. Klager, B. 69 (1936), S. 2065.

auch wirklich zutreffen, der wenig befriedigende Verlauf der nach unserem Dafürhalten möglichen Reaktionen läßt jedenfalls einige Zweifel aufkommen. Und doch ist die Hochvakuumdestillation des Persäureanlagerungsproduktes wiederum bemerkenswert; bei ca. 130° fand lebhafte Abspaltung von Benzoesäure statt und interessierte dementsprechend vor allem der zurückbleibende Körper, der als nicht erstarrender, dunkelbrauner Öltropfen vorlag und nicht übergetrieben werden konnte. Eine weitere Charakterisierung dieses benzoesäurefreien Rückstandes gelang aber nicht.

Der wenig geeignete Verlauf der Oxydation von Bergapten mit Benzoepersäure veranlaßte uns, nach anderen Oxydationsmöglichkeiten Umschau zu halten; zudem ist die Darstellung einer wirksamen Benzoepersäure immer noch recht umständlich und kostspielig, obgleich die Vorschriften von Pummerer und Reindel [54]) bzw. die der „Organic Syntheses" eine gewisse Verbesserung bedeuten. Zur erleichternden Verwendung der Persäureoxydation schlägt daher H. Böhme [55]) die wesentlich einfacher darstellbare Phtalopersäure vor; weiterhin ist die Löslichkeit derselben in Äther gegenüber einer Schwerlöslichkeit in Chloroform in vielen Fällen bei der Aufarbeitung von Vorteil.

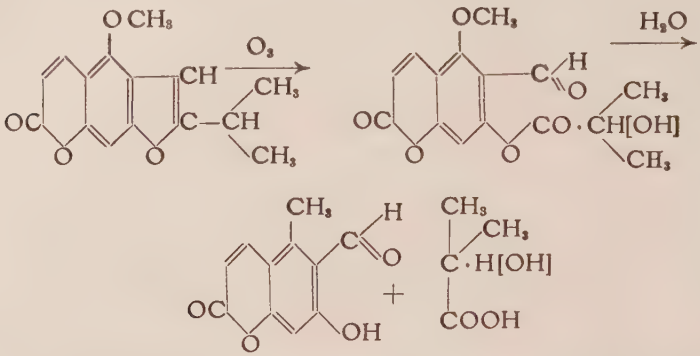
Dementsprechend wurde die Oxydation von Bergapten durch Phtalopersäure versucht. Der Versuch scheiterte von vorneherein an präparativen Schwierigkeiten infolge der ausgesprochen entgegengesetzten Löslichkeitsverhältnisse der Reaktionskomponenten.

Während weitere Untersuchungen sich wiederum mehr den direkten Aufbaumöglichkeiten von Furocumarinen zuwandten, erschien eine die Sauter'sche Arbeit ergänzende und teilweise widerlegende Veröffentlichung von Dieterle und Kruta [56]). Diese schloß sich im wesentlichen der von uns erstmalig für Xanthoxylin „N" in Erwägung gezogenen Struktur an. Es schien sich darin die Voraussetzung der hier vorliegenden Untersuchungen zu bestätigen, insofern das durch Ozonisation von Xanthoxylin „N" erhaltene Spaltstück $C_9H_8O_5$, Fp. 166°, nicht mehr wie anfänglich in der Sauter'schen Arbeit [8]) als Methylnoropiansäure angesprochen wird, sondern als Dialdehyd gleicher Konfiguration wie der durch Ozonabbau von Bergapten im hiesigen Institut erstmalig erhaltene (7). Dementsprechend ändern sich auch die anderen Spaltstücke, und an Stelle der anfänglich festgestellten Essigsäure tritt nun Isobuttersäure, ein zwangsläufiger Befund unserer

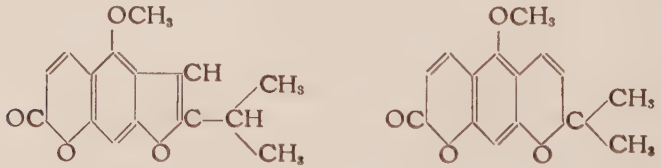
---

[54]) P. Pummerer und W. Reindel, B. 66 (1933), S. 336.
[55]) H. Böhme, B. 70 (1937), S. 903.
[56]) H. Dieterle, E. Kruta, W. Sauter, Ar. u. Ber. d. D. Pharm. Ges. 275 (1937), S. 49 ff.

Arbeitshypothese. Daraus folgerten Dieterle und Kruta die bereits zu Beginn dieser Arbeit ausgesprochene Struktur, indem auf Grund des nachfolgend formulierten Abbauverlaufes Xanthoxylin „N" durch (8) wiederzugeben sei.



Die Endgültigkeit dieser Formulierung wurde aber durch eine Arbeit von Robertson, Bell u. Subramaniam [57]) stark in Frage gestellt. Gegenstand dieser Veröffentlichung ist die Konstitutionsermittlung von Xanthoxyletin, welche Benennung sie zur Vermeidung von Verwechslungen für Xanthoxylin „N" vorziehen. Die Identität der beiden in Frage stehenden Naturstoffe wurde von Dieterle bestätigt. Am Ende ihrer Arbeit können sich allerdings Robertson u. M. noch nicht endgültig für eine der beiden nach ihren Feststellungen allein in Frage kommenden Formeln entscheiden.



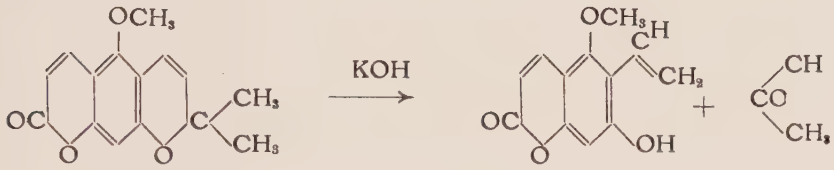
(72) (73)

Dieterle, der die Untersuchungen Robertsons in seine Betrachtungen einbezieht, bezeichnete die Konfiguration (73) als höchst unwahrscheinlich.

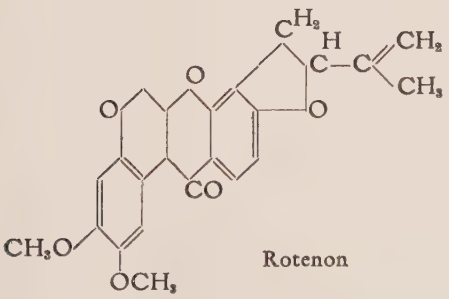
In einer weiteren Veröffentlichung [58]) konnten Robertson u. M. durch sehr einleuchtende Rückschlüsse beweisen, daß für Xanthoxyle-

[57]) A. Robertson, J. C. Bell. u. T. S. Subramaniam, J. ch. Soc. Ld. 1936, S. 627.
[58]) A. Robertson, T. S. Subramaniam, J. Ch. Soc. Ld. 1937, p. 286 ff.

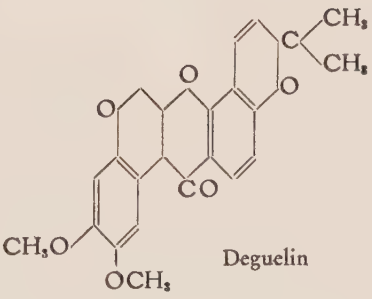
tin tatsächlich (73) zutrifft. Das durch Einwirkung starken Alkalis merkwürdigerweise auftretende Aceton war für sie der Anlaß, die bisherigen Ansichten und Ergebnisse gründlich zu revidieren. Sie konnten sich letzten Endes dieses Verhalten nur durch das Vorhandensein eines 2,2-Dimethyl-Δ_3-chromenrestes erklären; die gleiche Beobachtung war bei anderen von ihnen untersuchten Naturstoffen ebenfalls auf diese Konfiguration zurückzuführen.



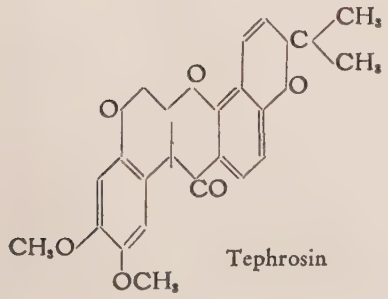
Demnach bringen Robertson und Mitarbeiter Xanthoxyletin in Beziehung zu den als Begleiter des Rotenons aufgefundenen Substanzen, deren bedeutendster Vertreter Deguelin, Tephrosin und Toxicarol sind.



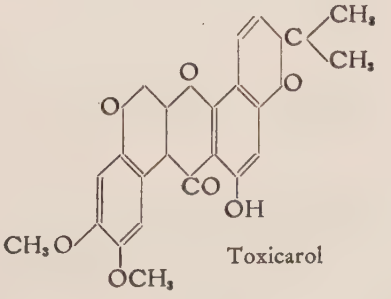
Rotenon



Deguelin



Tephrosin



Toxicarol

Diese Naturstoffe wurden u. a. auch von Robertson auf ihre Konstitution hin eingehendst und erfolgreich bearbeitet. Die oben erwähnte Feststellung, das bei Alkalieinwirkung auftretende Aceton, traf auf den isomeren, durch eine Isopropylgruppe substituierten Furanring nicht zu.

Somit erscheinen die Abbaubefunde von Dieterle und von Robertson in gleicher Weise beweiskräftig für die jeweiligen Formulierungen (72, 73); endgültige Sicherheit vermag nach wie vor nur eine Totalsynthese zu erbringen. Hierzu ist vorliegende Arbeit ein Beitrag. Sollte sich tatsächlich die Ansicht Robertsons als zutreffend erweisen, so dürfte dennoch der Aufbau von (8) erstrebenswert und von Interesse sein. Einerseits machen phylogenetische Erwägungen ein natürliches Vorkommen von (8) durchaus wahrscheinlich, während weiterhin die Feststellung der physiologischen Wirkung angezeigt erscheint. Die hier angestellten synthetischen Versuche ließen diesen Gesichtspunkt gleichfalls nicht außer Acht und soll eine entsprechende Auswertung der erhaltenen Körper der Fortsetzung dieser Arbeit vorbehalten bleiben.

In diesem Zusammenhang sei noch Einiges über die physiologische Wirkung der hier behandelten oder diesen nahestehenden Naturstoffe gesagt. Bekanntlich wurde bereits kurz nach Auffindung des Bergaptens und Xanthotoxins deren narkotisierende Wirkung auf Fische und ähnliche Lebewesen beobachtet [59]) und stellten sie damit die ersten in einheitlicher Form vorliegenden pflanzlichen Fischgifte dar. An diese reihten sich im Laufe der Jahre mit zunehmender Erkenntnis der Mannigfaltigkeit dieser Körperklasse eine beachtliche Anzahl weiterer Pflanzeninhaltsstoffe, von ähnlicher, teils stärkerer, teils schwächerer Wirkung. Unter ihnen nehmen Cumarine, Furocumarine und viele diesen verwandte Körper komplizierterer Struktur den größten Platz ein. E. Späth hat neben der eingehenden Bearbeitung der Konstitution einer Vielzahl natürlicher Cumarine auch deren Toxizität gegen Fische [60]) untersucht. Diese Versuche bestätigen erneut die hohe Wirksamkeit vieler Furocumarine.

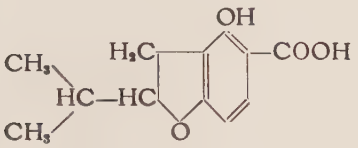
Diesen Stoffen sei auch das Rotenon zugerechnet, jener Hauptinhaltsstoff und wirksamstes Prinzip [61]) der Derriswurzel. Seine Wirkung auf Fische hat Gersdorff [62]) eingehender studiert und dabei eine

---

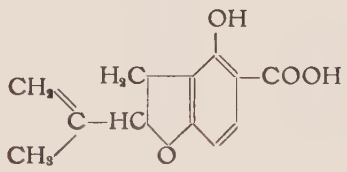
[59]) H. Thoms und H. Priess, Ch. Ztg. 34 (1910), S. 1279.
[60]) E. Späth und F. Kuffner, M. 69 (1936), S. 108 ff.,
[61]) Fischer u. Nitsche, Mitt. d. Biol. R.-Anst. (1935) Nr. 50, 57.
[62]) W. A. Gersdorff, C. 1930/II, S. 3611; C. 1931/I, S. 1941; S. 1931/II, S. 1024.

geradezu erstaunliche Toxizität desselben, seiner Begleiter und Derivate feststellen können. Über seine Fischgiftwirkung hinaus besitzt Rotenon heutzutage eine weitaus größere Bedeutung als „Insekticid", wo es als höchst wirksames „Kontaktgift" (Zellatmungsgift) von keinem anderen Naturstoff bis jetzt verdrängt werden konnte. Seine restlos aufgeklärte Konstitution [63]) läßt deutlich einen durch die Isopropylgruppe substituierten Furanring erkennen, dessen Vorhandensein für die Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung zu sein scheint.

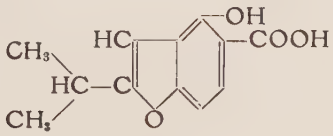
Selbst weitgehende Abbauprodukte des Rotenons — vorausgesetzt, daß obige Gruppierung noch vorliegt — erweisen sich im Tierversuch wirksam; zu den wichtigsten Spaltstücken dieser Art gehört die Tubasäure, die noch 0,005 % giftwirksam ist.



Hydrotubasäure



Tubasäure



Rotensäure

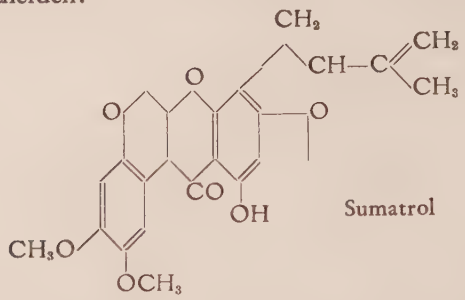
Hydrotubasäure ist 0,001 %, Rotensäure sogar 0,0005 %, Rotenon aber 0,00001 % giftwirksam [64]). Im Goldfischversuch besitzen nach Gersdorff [65]) die durch Absättigung der Isopropylendoppelbindung des Rotenons entstehenden Dihydrorotenone nebst deren Homologen in der Tat eine verstärkte, bis 1,5-fache Toxizität gegenüber den ungesättigten Verbindungen.

Robertson hat aus Derrisharz eine weitere insekticide Substanz, das Sumatrol, isolieren können. Die Konstitution ist schon weitgehend

---

[63]) Zusammenfassung: Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 12. Aufl., Bd. II, S. 506 ff.
[64]) S. Takai, M. Koide, Sh. Miyajima, B. 63 (1930), S. 511, 1371.
[65]) W. A. Gersdorff, C. 1935/II, S. 2682.

geklärt[66]) und wird sich von nachstehender Formulierung kaum wesentlich unterscheiden:



Sumatrol

Die nahe Verwandtschaft zum Rotenon ist ohne weiteres ersichtlich und ist hier auch die oben erwähnte Gruppierung wieder zu erkennen; auch sei auf das Phloroglucinskelett und die in vorliegender Arbeit vielfach zur Diskussion stehende Isopropyl-dioxycumaranstruktur verwiesen.

In der Gruppe des Rotenons dürfte somit Folgendes zutreffen: Für die hohe physiologische Wirksamkeit der Rotenonkörper ist der stets gleichartig substituierte Furanring ohne Zweifel mitbestimmend. Die sich vom Rotenon durch den 2,2-Dimethyl-Δ_3-chromenrest darin unterscheidenden Derrisinhaltsstoffe Deguelin, Tephrosin und Toxicarol stehen hinsichtlich ihres toxischen Effektes dem Erstgenannten erstaunlich nahe[67]).

Eine immerhin sehr mühsame Totalsynthese des Rotenons wird einer erhöhten praktischen Anwendung desselben kaum nutzbar gemacht werden können. Es sind daher in erster Linie die für die physiologische Wirkung meistverantwortlichen Stellen zu erfassen, um alsdann Produkte aufbauen zu können, die anstelle dieses sehr geschätzten aber bei weitem nicht in dem erforderlichen Maße zugänglichen Pflanzenstoffes Verwendung finden können. Dabei verdienen die der Tubasäure nahestehenden Abbauprodukte besondere Beachtung.

Auch in der Chemie der Arzneistoffe sind solche Gesichtspunkte nicht ohne Belang. Derrispräparate haben als Desinficientia bereits in den Arzneischatz Eingang gefunden[68]) und werden vermutlich hier ebenso wie schon seit einiger Zeit in der Chemie der Schädlingsbekämpfungsmittel bald einen breiteren Raum einnehmen. Ein unver-

[66]) A. Robertson, G. K. Rusby, C. 1937/II, S. 84.
[67]) vgl. 62.
[68]) Pharmazeutische Zentralhalle 1937, S. 381.

kennbarer Vorteil ist neben ihrer hohen Wirksamkeit ihre Unschädlichkeit gegen Warmblüter.

Vorliegende Arbeit befaßt sich in erster Linie mit den Aufbaumöglichkeiten von Furocumarinen. Dabei zeigte sich, daß dererlei Synthesen nach wie vor schwer durchzuführen sind. Die vielseitige Reaktionsfähigkeit der Oxycumaranone macht diese zu geeigneten Ausgangsmaterialien. Die erhebliche Empfindlichkeit des 4,6-Dioxycumaranons erforderte ein eingehendes Studium dieser Verbindung im Hinblick auf eine ausgedehnte präparative Verwendungsmöglichkeit. Zahlreiche Derivate desselben wurden erstmalig dargestellt.

Bezüglich der Erfassung der für die Rotenonwirkung verantwortlichen Stelle im Molekül kommt den von mehrwertigen Phenolen sich ableitenden Cumaranonen einige Bedeutung zu und scheint über sie die Herstellung ähnlich wirksamer Teilstücke möglich. Verschiedene neu dargestellte Substanzen werden eine entsprechende physiologische Auswertung erfahren.

Praktischer Teil.

Darstellung von 4,6-Dioxycumaranon[17]).

In eine Lösung von 20 gr wasserfreiem Phloroglucin und 12,5 gr Chloracetonitril in 80 ccm trockenem Äther wurde ein durch mehrere Waschflaschen (mit conc. H_2SO_4) scharf getrockneter Strom von Chlorwasserstoff eingeleitet. Für diese Operation ist eine Glasschliffapparatur recht vorteilhaft; der durch die eintretende Erwärmung verdampfende Äther wird zweckmäßig durch einen Dimrothkühler kondensiert. Von Anfang an wurde ein lebhafter Gasstrom unterhalten. Nach wenigen Minuten erfolgte eine rege Ausscheidung des nahezu farblosen Ketimidhydrochlorids. Das Einleiten wurde bei etwas gemäßigtem HCl-Strome noch 2 Stunden fortgesetzt, alsdann die Mischung über Nacht beiseite gestellt.

Andern Tags wurde der Äther abgegossen, die Kristallmasse in der erforderlichen Menge kaltem Wasser gelöst (250—300 ccm) und einmal mit Äther durchgeschüttelt. Die abgetrennte wässrige Lösung wurde mit 50 ccm 50% Schwefelsäure versetzt, wobei nach einigen Stunden das reichlich sich ausscheidende Sulfat die ganze Flüssigkeit zum Erstarren brachte.

Nach 24-stündigem Stehen in der Kälte wurde die weiße, kristalline Masse kräftig abgesaugt und mit Wasser verkocht. Dies geschah in der Weise, daß in kleinen Portionen in etwa 300 ccm siedendes Wasser eingetragen wurde, in dem sich ca. 5 gr in 1 cm breite Streifen geschnittenes und mit verd. Natronlauge angeätzte Aluminiumblech befand. Unter schwacher Gelbfärbung der Flüssigkeit erfolgte schnelle Lösung, die Wasserstoffentwicklung wurde sehr lebhaft. Nach 20 Minuten langem Erhitzen wurde siedend-heiß filtriert, nach geringer Abkühlung erfolgte schnelle Kristallisation hellgelber, zu Büscheln vereinter Nadeln. Die Verbindung war chlorfrei und demnach der Ringschluß zum Cumaranon vollkommen. Ausbeute durchschnittlich 21—22 gr. Zers. P. im Berl-Block 254°.

4,6-Dioxycumaranon löst sich kalt in etwa 40 Teilen Aceton, bis zu 2% in heißem Wasser, wesentlich leichter in heißem Alkohol,

Dioxan und Eisessig, dagegen ist es vollkommen unlöslich in Äther, Benzol, Essigester und Chloroform. Die konzentrierte Lösung in Pyridin erstarrt nach kurzer Zeit zu einem Brei tiefroter Kristalle; die Lösung in conc. Laugen scheidet meist schon nach wenigen Minuten, insbesondere nach Zusatz von wenig Alkohol, die entsprechenden Alkalisalze in Flocken oder schönen roten Nadeln aus. Die wässrige Lösung gibt auf Zusatz von Ammoniak eine rötliche Ausfällung; vermutlich liegt hier ein komplexes Aminsalz vor, das auf Zusatz von Natronlauge unter NH_3-Entwicklung wieder leicht in Lösung geht. Dioxycumaranon löst sich relativ leicht in conc. Salzsäure unter intensiver Rotfärbung.

Acetylierung von 4,6-Dioxycumaranon.

1. mit Essigsäureanhydrid - Natriumacetat.

2,5 gr 4,6-Dioxycumaranon wurden mit 50 ccm Essigsäureanhydrid und 1 gr wasserfreiem Na-Acetat 2 Stunden lang am Steigrohr zu mäßigem Sieden erhitzt. Nach Zersetzen des überschüssigen Acetanhydrids mit Wasser und weiterer Wasserzugabe schied sich über Nacht 3 gr rohes Acetat aus, das aus Methylalkohol umkristallisiert 2,5 gr eines zwischen 100° und 150° schmelzenden Produktes lieferte.

Fraktionierte Kristallisation aus Methanol nach wiederholtem Behandeln mit Lurgi-Kohle lieferte zunächst 0,6 gr weiße Nadeln vom F. P. 172°. Sodann konnten nach wiederholter Umkristallisation 0,2 gr gelbe spießige Nadeln vom F. P. 126° isoliert werden. In den Mutterlaugen verblieb ein nahezu vollkommen reines Produkt, das in leichten weißen Blättchen (aus Äther weiße Nadeln) kristallisierte. F. P. 104°, Ausbeute 1,2 gr.

Wurde die Acetylierung ohne Natriumazetat durchgeführt oder Dioxycumaranon ohne Erwärmung mit Acetanhydrid unter Zugabe einiger Tropfen Schwefelsäure acetyliert, so waren die Acetylprodukte, auch mengenmäßig, meist dieselben.

Elementaranalyse: F. P. 172°.

31,19 mgr Sbstz.; 65,28 mgr CO_2; 11,72 mgr H_2O;
30,77 mgr Sbstz.; 64,23 mgr CO_2; 11,39 mgr H_2O;

Gef. C 57,08; H 4,20;
C 56,93; H 4,14;

Acetylgruppen-Bestimmung:

I) F. P. 172°.

4,77 mgr Sbstz.; 6,03 ccm n/100 NaOH; gef. CH_3CO 54,37

II) F. P. 125,5°.
5,85 mgr Sbstz.; 4,71 ccm n/100 NaOH; gef. CH_3CO 34,63
$C_{12}H_{10}O_6$ ber. CH_3CO
III) F. P. 104°.
5,16 mgr Sbstz.; 5,27 ccm n/100 NaOH; gef. CH_3CO 43,94
$C_{14}H_{12}O_7$ ber. CH_3CO 44,19

2. mit Essigsäureanhydrid-Eisessig.

2 gr Dioxycumaranon wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und 30 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 24stündigem Stehen wurde eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft. Der mit 20 ccm Benzol aufgenommene Rückstand wurde mit Ligroin bis zur Trübung versetzt und die andern Tags ausgeschiedenen Kristalle aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,5 gr Diacetoxycumaranon vom F. P. 125°.

Die Ligroin-Benzol-Mutterlauge wurde mit Äther verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt auf etwa 20 ccm und sodann bei gewöhnlicher Temperatur der freiwilligen Verdunstung überlassen; der Rückstand ergab nahezu reines 3,4,6-Triacetoxycumaron (0,8 gr). Aus Methanol F. P. 104°.

3. mit Pyridin-Essigsäureanhydrid.

Eine Lösung von 2,5 gr Dioxycumaranon in 5 ccm Pyridin wurde mit 20 ccm Essigsäureanhydrid versetzt; unter Erwärmung und Aufhellen der Farbe trat Reaktion ein. Nach 2 Stunden wurde mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Das nach weiterem Wasserzusatz andern Tags ausgeschiedene Produkt wurde aus Äther umkristallisiert und ergab 3,5 gr schmelzpunktreines 3,4,6-Triacetoxycumaron. (F. P. 104°.)

Kondensationsversuche von Dioxycumaranon bzw. Diacetoxycumaranon mit Aceton.

Eine Lösung von 5 gr Dioxycumaranon in 250 ccm trockenem Aceton wurde nach Zusatz von 5 gr frisch geschmolzenen Zinkchlorids 5 Stunden am Rückfluß erhitzt, alsdann der größte Teil des Acetons abdestilliert, der Rückstand mit 100 ccm salzsäurehaltigem Wasser versetzt und das ausgeschiedene amorphe Produkt abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. 0,5 gr desselben wurden mit Pyridin-Essigsäureanhydrid behandelt und ergaben 0,8 gr nahezu rei-

nes 3,4,6-Triacetoxycumaron, F. P. 104°, woraus auf das Vorliegen unveränderten Ausgangsmaterials zu schließen war.

Ausgehend von der Überlegung, daß Diacetoxycumaranon u. U. leichter mit Aceton kondensiere, wurden 0,5 gr Dioxycumaranon in 40 ccm trockenem Aceton gelöst, mit 5 gr Essigsäureanhydrid versetzt und nach 12-stündigem Stehen ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdunsten im Vakuum wurde mit Äther aufgenommen und mit Petroläther gefällt; Umkristallisation aus Äther ergab 0,4 gr einer Verbindung vom F. P. 125°, durch M. F. P. identisch mit 4,6-Diacetoxycumaranon.

Dioxycumaranon blieb gleichfalls unverändert, als eine Lösung in 20% KOH mehrere Tage mit Aceton unter häufigem Umschütteln belassen wurde. Vgl. [17]).

Wurde in eine Lösung von 1 gr Diacetoxycumaranon in 50 ccm Aceton 1 gr gasförmige Salzsäure eingeleitet und nach 6stündigem Stehen die tiefrote Lösung mit reichlich Wasser versetzt, so schied sich ein dunkelviolettes Öl ab, das langsam fest wurde. Nach wiederholtem Auskochen mit Äther hinterblieb ein gelbliches Pulver, das im Soxhlet mit Aceton extrahiert wurde; aus letzterem kristallisierte beim Erkalten eine Verbindung in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 248°. Eine anschließende Extraktion mit Chloroform erbrachte gelbliche Kristalle vom F. P. 254—256° (0,15 gr). Beide Verbindungen lösten sich spielend in verd. Natronlauge. Das Produkt vom Schmelzpunkt 248° wog 0,2 gr.

F. P. 256°: 5,065 mgr Substz.; 12,54 mgr CO_2; 2,59 mgr H_2O.
C 67,52; H 5,72.

F. P. 248°: 4,970 mgr Substz.; 12,245 mgr CO_2; 2,55 mgr H_2O.
C 67,19; H 5,74.

Methylierung von 4,6-Dioxycumaranon mit Diazomethan.

Zu einer mit Eiswasser gekühlten Aufschwemmung von 12 gr feinzerriebenem Dioxycumaranon in 50 ccm Äther wurde in 8—10 Portionen eine ebenfalls auf 0° gekühlte ätherische Lösung von Diazomethan (aus 30 gr Nitrosomethylharnstoff) unter dauerndem Umschwenken gegeben. Nach 2tägigem Stehen bei aufgesetztem Kapillarrohr wurde die nahezu diazomethanfreie ätherische Lösung durch ein Filter abgegossen und durch 100 ccm neue (aus 10 gr Nitrosomethylharnstoff) ersetzt und nach weiterem 2—3tägigem Stehen diese Operation abermals wiederholt. Der so gewonnene hellgelbe, größtenteils

kristalline Bodensatz wurde fein zerrieben, mehrmals mit verd. Natronlauge und anschließend mit Wasser behandelt, mit 200 ccm Benzol ausgekocht und nach Abdunsten des Benzols aus viel heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute 6,5 gr gelbe Nadeln vom F. P. 136°.

Das von Benzol nicht Gelöste wird verworfen, die abgegossenen Ätherlösungen dagegen eingeengt. Nach Behandeln mit verd. Natronlauge, Wasser und Auskochen mit Benzol können aus dem vornehmlich aus Verharzungsprodukten bestehenden Rückstand noch 1,6 gr reines Material gewonnen werden.

Das Oxim des 4,6-Dimethoxycumaranons schmolz bei 204°, das in alkoholisch-salzsauerer Lösung hergestellte Dinitrophenylhydrazon bei 286°.

Kondensation von 4,6-Dimethoxycumaranon mit Aceton.

2 gr Dimethoxycumaranon wurden in 50 ccm trockenen Aceton gelöst und nach Zusatz von 4 gr frischgeschmolzenen Zinkchlorid 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Der größte Teil des Acetons wurde alsdann abdestilliert, der Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser versetzt und das dabei ausfallende Produkt mit Wasser gut ausgewaschen und nach dem Trocknen aus viel Methylalkohol umkristallisiert. Schöne rhombische Kristalle vom F. P. 171,5°; Ausbeute nahezu quantitativ.

5,058 mgr Substz.; 12,28 mgr CO_2; 2,70 mgr H_2O;

$C_{13}H_{14}O_4$. ber. C 66,63; H 6,02.
gef. C 66,21; H 5,97.

2-Isopropyl-4,6-dimethoxycumaranon.

Eine Lösung von 3 gr Acetonkondensationsprodukt in 80 ccm Eisessig wurde nach Zusatz von 0,2 gr Platinoxyd[69]) mit Wasserstoff geschüttelt. Sobald die Wasserstoffaufnahme eingesetzt hat, ist die Hydrierung in wenigen Minuten unter Aufnahme von 1 Mol H_2 (= 287 ccm) beendet. Nach dem Einengen im Vakuum wurde mit Äther aufgenommen, woraus nach einigen Tagen wohlausgebildete Kristalle erhalten wurden. F. P. aus Ligroin = 93°. Ausbeute quantitativ.

---

[69]) J. pr. Ch. (2), 143, S. 10 ff.

Es war nicht möglich, von der Verbindung ein Oxim bzw. Phenylhydrazon zu erhalten.

4,936 mgr Substz.; 12,01 mgr CO_2; 3,02 mgr H_2O.

$C_{13}H_{16}O_4$. ber. 66,06 C; 6,83 H.
gef. 66,35 C; 6,84 H.

Darstellung von 2-Isop'ropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon aus Phloroglucindimethyläther, a-Brom-isovalerylbromid u. $AlCl_3$.

a) Darstellung von Phloroglucindimethyläther [28]).

In 2000 ccm mit trocknem HCl-Gas gesättigten absoluten Methylalkohol [70]) wurden 25 gr wasserfreies Phloroglucin eingetragen und nach 2tägigem Stehen im Vakuum bei möglichst niederer Temperatur eingeengt, erneut mit 100 ccm abs. Methanol aufgenommen und nach dem Sättigen mit HCl-Gas weitere 2 Tage stehen gelassen. Der nach dem Einengen im Vakuum verbleibende Syrup wurde mit Äther aufgenommen, mit Natr.-bicarbonatlösung und sodann mit reinem Wasser wiederholt durchgeschüttelt und alsdann der nach dem Trocknen und Abdunsten des Äthers hinterbleibende Rückstand im Vakuum destilliert; bei 175°—180°/20 mm gingen 18,5 gr Dimethyläther als farblose, ölige Flüssigkeit über, bei 215°—217° 4 gr alsbald kristallisierender Monomethyläther.

b) Darstellung des Cumaranons.

7,5 gr Phloroglucindimethyläther in 150 ccm Nitrobenzol werden behutsam mit 7 gr feingepulvertem $AlCl_3$ versetzt und nach Beendigung der HCl-Entwicklung langsam unter Umschwenken mit 12 gr a-Bromisovalerylbromid. Nach 4tägigem Stehen wurde noch eine Stunde auf 40°—50° erwärmt, sodann durch Zugabe von Eis und verd. Salzsäure das Aluminiumchlorid zersetzt, erschöpfend ausgeäthert und nach Abdestillieren des Äthers das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgetrieben die heiße wässrige Lösung von den ölig-harzigen Ausscheidungen abgetrennt und nach dem Erkalten erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Desgleichen wurden obige, dunkelbraune Ausscheidungen der wässrigen Lösung wiederholt mit Äther ausgekocht und die vereinigten Ätherauszüge nach dem Waschen mit Sodalösung und Wasser eingeengt; das zurückbleibende hellbraune Öl wurde im

[70]) Asmus, Organische Synthesen, Braunschweig 1937, S. 213.

Hochvakuum destilliert und ergab bei 0,05 mm zwischen 130°—150° 0,8 gr eines farblosen Öles von angenehmem Geruch. Aus Äther wurden 0,2 gr farblose Kristalle vom F. P. 90°—91° erhalten, die mit Isopropyldimethoxycumaranon keine Depression gaben.

Ein in gleicher Weise durchgeführter Versuch mit Phloroglucin (3 gr), Aluminiumchlorid (10,5 gr) und a-Bromisovalerylbromid (6,5 gr) in Nitrobenzol lieferte 0,7 gr gebliche Kristalle vom F. P. 196°, die das 2-Isopropyl-4,6-dioxycumaranon darstellten.

5,065 mgr Substz.; 11,605 mgr CO_2; 2,650 mgr H_2O.

$C_{11}H_{12}O_4$. ber. C 63,43; H 5,81.
gef. C 62,48; H 5,85.

Carbomethoxylierung von 4,6-Dioxycumaranon.

Eine Lösung von 5 gr Dioxycumaranon in 27 gr 10% Natronlauge wurde in einem Scheidetrichter mit 6,4 gr Chlorkohlensäuremethylester unter geringer Kühlung ½ Stunde geschüttelt; das unter Aufhellung der Mischung sich abscheidende halbfeste Produkt wurde auf einem Tonteller getrocknet und sodann aus Äther oder Methylalkohol umkristallisiert. Aus Methylalkohol gelbliche Rhomben vom F. P. 103°—104° (6,5 gr).

Das auf gleiche Weise hergestellte Dicarbäthoxycumaranon schmolz bei 84°. Ausbeute an reinem, aus Methanol umkristallisiertem Material 65—70%.

4,89 mgr Substz.; 9,745 mgr CO_2; 2,045 mgr H_2O.

$C_{14}H_{14}O_8$. ber. C 54,17; H 4,55.
gef. C 54,35; H 4,66.

Das Phenylhydrazon des Dicarbäthoxycumaranons wurde in Alkohol mit Phenylhydrazin unter Zugabe einiger ccm 30% Essigsäure durch kurzes Erwärmen hergestellt; beim Erkalten schöne Nadeln, die aus Alkohol umkristallisiert bei 168°—169° schmolzen.
5,092 mgr Substz.; 11,185 mgr CO_2; 2,310 mgr H_2O.

$C_{20}H_{20}O_7N_2$. ber. C 60,00; H 5,04.
gef. C 59,91; H 5,07.

Carbäthoxylierung von 4,6-Dioxycumaranon und anschließende Kondensation mit Aceton zu 2-Isopropenyl-4,6-dicarbäthoxycumaranon.

Folgendes Verfahren hat sich als äußerst einfach und schnell durchführbar erwiesen, falls der Veresterung des Phenols die Kondensation mit Aceton angeschlossen werden soll.

Einer Mischung von 5 gr Dioxycumaranon, 6,5 gr Chlorkohlensäureäthylester und 100 ccm trockenem Aceton werden unter sorgfältigem Umschwenken 7 gr feinzerriebenes Kaliumkarbonat beigefügt. Die Mischung erwärmte sich bald und unter CO_2-Entwicklung und reichlicher Ausscheidung von Kaliumchlorid hellte sich die Flüssigkeit auf und zugleich ist alles Dioxycumaranon in Lösung gegangen.

Nach einer Stunde wurde vom anorganischen Salz abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und auf 80 ccm eingeengt. Hierauf wurde die Kondensation durch Einleiten von etwa 3 gr trockenem Salzsäuregas bewirkt, sodann andern Tags mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Nach 24 Stunden hatten sich nahezu weiße, wohlausgebildete Kristalle ausgeschieden, die aus Methylalkohol umkristallisiert bei 114° schmolzen und das 2-Isopropenyl-4,6-dicarbäthoxycumaranon darstellten. Ausbeute beträgt durchschnittlich 7,0—7,5 gr.
4,946 mgr Substz.; 10,57 mgr CO_2; 2,31 mgr H_2O.

$C_{17}H_{18}O_8$. ber. C 58,26; H 5,18.
gef. C 58,28; H 5,22.

Hydrierung des Kondensationsproduktes.

5 gr Isopropenyldicarbäthoxycumaranon wurden unter Erwärmen in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,3 gr Platinoxyd [69]) mit Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung verlief ohne Schwierigkeit und war innerhalb 10 Minuten vollendet. 330 ccm H_2 (Theorie = 318 ccm) waren aufgenommen, sodann gelangte die Reduktion vollkommen zum Stillstand.

Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde der Eisessig im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung bis zur neutralen Reaktion behandelt, schließlich mit Wasser, dem ein Tropfen verdünnte Schwefelsäure zugesetzt war, durchgeschüttelt, getrocknet und auf 20 ccm eingeengt. Die konzentrierte Lösung wurde nach Zusatz einiger ccm Ligroin bei Zimmertemperatur der Verdunstung überlassen. Die erhaltenen Kristalle wur-

den aus Äther-Ligroin umkristallisiert und schmolzen dann bei 53°—54° und wogen 4 gr.

Verseifung von 2-Isopropyl-4,6-Dicarbäthoxycumaranon zu 2-Isopropyl-4,6-Dioxycumaranon.

Nach Durchführung vorstehender Hydrierung wurde die im Vakuum vom größten Teil des Eisessigs befreite Lösung des Hydrierungsproduktes mit 50 ccm Alkohol aufgenommen; sodann wurden unter Durchleiten eines mäßigen Wasserstoffstromes allmählich 40 ccm 10% Natronlauge zugetropft, hernach das Durchleiten noch 2 Stunden fortgesetzt. Am nächsten Tag wurde mit verd. H_2SO_4 angesäuert und bei möglichst niederer Temperatur im Vakuum der Alkohol und ein großer Teil des Wassers abgedampft, bis die Ausscheidung rötlicher Kristalle einsetzte. Das nach 2 Tagen auskristallisierte 2-Isopropyl-4,6-dioxycumaranon wurde aus 80 Teilen heißem Wasser umkristallisiert, sodann aus Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle. Schmelzpunkt 196°; keine Depression mit der aus Phloroglucin und a-Bromisovalerylbromid hergestellten Verbindung gleichen Schmelzpunktes. Aus 5 gr 2-Isopropenyl-4,6-dicarbäthoxycumaranon wurden 1,7 gr reines Produkt erhalten.

Acetylierung: 0,5 gr Isopropyldioxycumaranon wurden in 20 ccm Essigsäureanhydrid unter Zusatz von 0,5 gr wasserfreiem Natriumacetat 4 Stunden am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde mit Wasser zersetzt und von letzterem weiterhin bis zur Trübung zugegeben. Das nach einigen Stunden ausgeschiedene Triacetoxy-isopropylcumaron wurde aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert und lieferte 0,6 gr bei 88° schmelzende Nadeln.

Acetylgruppenbestimmung:

$C_{17}H_{18}O_7$.	ber. CH_3CO 38,62.
5,09 mgr Substz.; 4,62 ccm n/100 NaOH	gef. CH_3CO 39,05.
3,83 mgr Substz.; 3,52 ccm n/100 NaOH	gef. CH_3CO 39,54.

Versuch Isopropyltriacetoxycumaron katalytisch zu Isopropyltriacetoxycumaran zu hydrieren[71]).

Eine Lösung von 1,5 gr Isopropyltriacetoxycumaron in 50 ccm Eisessig wurde bei Gegenwart von 0,25 gr Platinoxyd der Hydrierung

[71]) B 70 (1937), S. 246.

unterworfen; es berechnete sich eine Wasserstoffaufnahme von 134 ccm (= 1 Mol). Nach Reduktion des Katalysators gelangte die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand und wurde erst wieder durch Zusatz von 0,5 gr Platincxyd und 4 ccm einer 1,5% schwach salzsauren Palladiumchlorlösung in Gang gebracht; nach 10 Stunden waren 150 ccm Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung im Vakuum auf wenige ccm eingeengt und mit Alkohol aufgenommen. Zwecks Verseifung der Carbäthoxyverbindung wurde mit 3,1 ccm 10% Ammoniak (= 3 Mol) versetzt; hiernach schlug die anfangs schwach rötliche Lösung bald in tiefblau um. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit 10% Essigsäure angesäuert, wobei die Lösung zunächst tiefpurpurrot wurde und bei weiterem Verdünnen mit Wasser blaue Flocken abschied, von welchen abfiltriert wurde. Weder aus dem klaren hellgelben Filtrat noch aus den 0,2 gr des abgeschiedenen blauen Produktes konnte das zu erwartende 3,4,6-Trioxycumaran isoliert werden.

Verseifung von 2-Isopropenyl-4,6-dicarbäthoxycumaranon.

1 gr feinzerriebenes Isopropenyldicarbäthoxycumaranon (Fp. 114°) wurde mit wenig Wasser angeschüttelt und 35 ccm 5% Barytlauge zugegeben. Unter häufigem Umschütteln wurde die Mischung 2 Tage beiseitegestellt, wobei sie allmählich eine kanariengelbe Farbe annahm. Zuletzt wurde eine Stunde im siedenden Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten essigsauer gemacht. Die anfangs klare Lösung schied bald reichlich leicht rötliche Kriställchen aus, die abfiltriert und mit essigsäurehaltigem Wasser nachgewaschen aus verdünntem Alkohol umkristallisiert bei 232° (im Berl-Block) schmolzen.

Einwirkung von Formaldehyd auf Dioxycumaranon und auf 2-Isopropyl-4,6-dioxycumaranon.

1. in alkalischem Medium.

1 gr Dioxycumaranon wurde in 20 ccm 2,5% NaOH gelöst und 0,5 ccm 35% Formaldehydlösung zugegeben (= 1 Mol). Die anfangs klare Mischung erstarrte nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur zu einer gelatinösen Masse, die in allen organischen Lösungsmitteln ebenso in Natronlauge unlöslich war.

Ein analoger Versuch mit 2-Isopropyldioxycumaranon gab das Ausgangsmaterial quantitativ wieder zurück. Wurde zur Erzielung

der Reaktion die Mischung auch nur mäßig erwärmt, so wurden vornehmlich amorphe, unlösliche Produkte erhalten, dagegen nur eine geringe Menge des Ausgangsmaterials wiedererhalten.

2. in saurem Medium.

In eine Aufschwemmung von 2 gr feinzerriebenem Dioxycumaranon und 0,5 gr Paraformaldehyd in 50 ccm trockenem Äther wurde 2 Stunden lang trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach 2-tägigem Stehen wurde kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten unter guter Kühlung 200 ccm Eiswasser zugegeben. Die abgetrennte ätherische Schicht wurde zur Entfernung von Salzsäure mit Natriumbicarbonatlösung und zum Schluß mit Wasser durchgeschüttelt, getrocknet und der Äther abdestilliert; der Rückstand war unbedeutend.

Der in der wässrigen Schicht befindliche Bodensatz wurde abfiltriert und wiederholt mit verd. Natronlauge behandelt, aus der nach dem Ansäuern 0,3 gr eines flockigen gelblichen Niederschlages erhalten wurden. Dieser war unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln, ausgenommen Pyridin, worin unter Zusatz von Essigsäureanhydrid eine Acetylierung durchgeführt wurde. Es wurde ein in viel Alkohol lösliches Acetat erhalten, das trotz wiederholter Reinigung undeutlich bei 239° schmolz, aber schon von 216° ab zusammensinterte. Eine einheitliche Substanz konnte sonst nicht gefaßt werden.

In Anlehnung an die von Stoermer und Behn [50]) ausgeführte Darstellung des Salicylaldehydalkohols wurde eine Lösung von 0,5 gr Dioxycumaranon in 50 ccm konz. Salzsäure mit 1 ccm 35% Formaldehydlösung versetzt. Nach wenigen Sekunden erfolgte unter Verschwinden der roten Farbe der Lösung eine voluminöse Ausscheidung, die die ganze Mischung zum Erstarren brachte. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde der Niederschlag wiederholt dekantierend ausgewaschen und anschließend getrocknet. Das Produkt war unlöslich in Alkohol, Essigester, Dioxan u. a., leicht löslich dagegen in Pyridin und Essigester. Die Acetylierung erbrachte außerordentlich hochschmelzende, meist zuvor sich zersetzende Acetate.

Reduktionsversuche an Cumaranonen.

1. Katalytische Hydrierungsversuche [13]) [72]).

5 gr Isopropyldicarbäthoxycumaranon wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst, als Katalysator wurde 0,5 gr platinierte Kohle

[72]) E. Späth u. M., B 69 (1936), S. 767.

(10%) und 1 ccm Palladiumchlorürlösung (0,5% Pd) zugesetzt und sodann mit Wasserstoff geschüttelt. Es berechnete sich eine Wasserstoffaufnahme von 636 ccm (= 2 Mol). Nachdem 76 ccm Wasserstoff aufgenommen waren, gelangte die Aufnahme vollkommen zum Stillstand; nach Zugabe von 0,1 gr Platinoxyd wurden abermals 22 ccm verbraucht, alsdann fand nach mehrstündigem Schütteln keine Wasserstoffaufnahme mehr statt. Es konnten 4,2 gr reines Ausgangsmaterial zurückerhalten werden.

Entsprechend der Reduktion des 6,7-Dioxycumaranons [72]) wurden 2,5 gr 4,6-Dioxycumaranon in 80 ccm Eisessig mit 1 gr Palladiummohr unter Erwärmung der Hydrierung unterworfen. Innerhalb 4 Stunden waren 210 ccm aufgenommen (Theorie = 674 ccm). Nach Zusatz von abermals 0,5 gr Palladiummohr wurden innerhalb einer Stunde weitere 55 ccm Wasserstoff aufgenommen, sodann gelangte die Hydrierung vollkommen zum Stillstand. Die Aufarbeitung ließ auf 1,9 gr unverändertes Ausgangsmaterial schließen, das als 3,3 gr Triacetat vom F. P. 103° vorlag. Die fehlenden 0,6 gr konnten nicht als definiertes Reduktionsprodukt des Dioxycumaranons gefaßt werden.

Die zahlreichen andern Hydrierungsversuche, so mit Palladiumchlorür in Aceton [38]), Platinoxyd in Eisessig, Palladiummohr in Methanol u. a. zeigten meist erst nach Erhöhen der Temperatur (bis 45°) eine mäßige Wasserstoffaufnahme, die in den günstigsten Fällen meist nicht mehr als die Hälfte der Theorie erreichte. Auch hierbei gelang keine Isolierung von Cumaran.

Die Hydrierung von 4 gr Dicarbäthoxycumaranon in 100 ccm Eisessig mit 0,4 gr Platin-Kieselgel-Katalysator Nr. 17 (Göttinger Membranfilter-Ges.) ging zu Anfang recht flott von statten und waren nach 8½ Stunden 600 ccm Wasserstoff (Th. = 578) aufgenommen. Neben 0,8 gr unveränderten Dicarbäthoxycumaranons wurden 2,5 gr eines dicken Öles erhalten, das sich beim Versuch einer Destillation im Hochvakuum unter Verkohlung vollkommen zersetzte.

2. Anwendung der Reduktion nach Clemmensen.

3 gr 4,6-Dioxycumaranon wurden in 20 ccm Eisessig und 30 ccm Alkohol gelöst, 50 gr amalgamierte Zinkspähne (E. Merck Nr. 8764), sodann 30 ccm Wasser, hernach 30 ccm konzentrierte Salzsäure zugegeben und unter öfterem Umschwenken 2 Tage bei Zimmertemperatur beiseite gestellt, währenddessen die anfangs rote Mischung farblos wurde. Nach Zugabe von 20 ccm 12% Salzsäure wurde eine Stunde auf dem Wasserbad, anschließend 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht und hierbei nochmals 20 ccm 12% Salzsäure zugegeben.

Noch heiß wurde vom Zink abfiltriert und mit wenig heißem Wasser nachgewaschen; die nach dem Erkalten stark getrübte Lösung wurde 24 Stunden mit Äther perforiert. Die Entfernung der reichlich vorhandenen und sehr störenden Zinksalze aus der ätherischen Phase geschah folgendermaßen: die ätherische Lösung wurde über ca. 300 ccm gesättigte Natriumbicarbonatlösung geschichtet und unter zeitweiligem geringen Bewegen der 2 Schichten das Aufhören der CO_2-Entwicklung abgewartet, wobei sich die wässrige Phase in einen dicken Brei ausgeschiedenen bas. Zinkcarbonats verwandelte. Sobald sich mit neuer Natriumbicarbonatlösung keine Kohlensäure mehr entwickelt, wird mit Wasser durchgeschüttelt, das mit Kaliumferrocyanid keine Trübung mehr geben darf. Das nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleibende tiefrote Öl wurde mit Methylalkohol in einen kleinen Claisenkolben überführt und im Hochvakuum destilliert. Zwischen 170°—200° gingen bei 0,05 mm etwa 0,5 gr eines hellgelben Öles über, das nach einigen Tagen strahlig-kristallin wurde. Der größte Teil der Reduktionsprodukte verblieb als spröder, kohleähnlicher Rückstand im Destillationskolben.

Das Destillat wurde mit 20 ccm trockenem Äther aufgenommen und nach Zugabe von 1 gr bestem, trockenem Zinkcyanid [73]) 1 Stunde lang gut getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet und dabei anfangs zwecks gleichmäßiger Verteilung des Zinkcyanids dauernd umgeschwenkt. Nach 12stündigem Stehen wurde der Äther abgegossen und mit 20 ccm Wasser verkocht. Die rote wässrige Lösung blieb auch nach dem Erkalten vollkommen klar; sie wurde 24 Stunden mit Äther perforiert. Aus der gut getrockneten ätherischen Lösung konnte mittels Bisulfitlauge auch in wiederholten Versuchen kein Aldehyd erhalten werden; beim Abdunsten des Äthers hinterblieb nur ein unscheinbarer kleiner Rückstand. Die mit Äther perforierte wässrige Phase verfärbte sich bei weiterem Stehen nach tiefrot, sodaß hierin anscheinend Zersetzungsprodukte des der Gattermannschen Aldehydsynthese unterworfenen Öles zu suchen sind.

Versuch am Isopropyldicarbäthoxycumaranon:

Zu den folgenden Versuchen wurde Zinc. puriss. plv. gross. „Schering" Nr. 04106 mit 5% Sublimatlösung amalgamiert und hernach 3-mal mit verdünnter, heißer Salzsäure behandelt.

[73]) J. pr. Ch. (2), 145, S. 315.

6 gr Isopropyldicarbäthoxycumaranon wurden in einer Mischung von 20 ccm Alkohol und 30 ccm Eisessig gelöst, mit 80 gr vorstehend beschriebenen Zinkamalgams versetzt und alsdann die Clemmensen-Reduktion wie in den vorhergehenden Versuchen durchgeführt. Es zeigte sich, daß trotz des langen Kochens die Carbäthoxygruppen vollkommen in Takt blieben, sodaß im Laufe der Aufarbeitung eine Verseifung mit alkoholischer Natronlauge erforderlich war, sonst wurde genau wie in den vorhergehenden Versuchen verfahren. Im Hochvakuum wurde zwischen 230° und 240° bei 0,03 mm ein Öl überdestilliert, das beim freiwilligen Verdunsten seiner ätherischen Lösung im Verlaufe mehrerer Wochen halbkristallin wurde. Einige aus der halbfesten Masse mühsam ausgelesene Kristalle schmolzen zwischen 165°—169°, waren aber keineswegs rein, reichten auch zudem zu keiner weiteren Charakterisierung mehr aus. Die Hauptmengen verfärbten sich nach einigen vergeblichen Umlösungsversuchen immer sehr stark und gestatteten auch keine Isolierung von Cumaran. Die Aldehydsynthese wurde wiederholt an den somit erhaltenen Produkten ohne Erfolg ausgeführt. (ZnCN, HCl.)

Einwirkung von Benzopersäure auf Bergapten.

Orientierende Versuche hatten gezeigt, daß ein Überschuß von Benzopersäure keine weitergreifende Oxydation von Bergapten bewirkt, wozu u. U. der Cumarinring Anlaß geben könnte. Daher wurde, um eine schnellere Einwirkung und damit bessere Ausbeuten zu erzielen, stets mit einem guten Überschuß von Benzopersäure gearbeitet.

Eine Lösung von 3 gr Bergapten in 50 ccm Chloroform wurde in einem Jodzahlkolben mit 100 ccm einer frisch bereiteten Benzopersäurelösung [54]) versetzt und im Dunkeln bei etwa 15° stehen gelassen. Nebenher wurde ein Blindversuch unter den gleichen Bedingungen angesetzt durch Vermischen von 25 ccm Chloroform mit 50 ccm Benzopersäurelösung. In der Gesamtmenge obigen Ansatzes wurde jodometrisch ein Gesamtgehalt von 0,4276 gr aktivem Sauerstoff ermittelt, während die 3 gr Bergapten unter Aufnahme eines Moles 0,222 gr benötigen. Durch vergleichende Titration von Blind- und Hauptversuch wurde der Reaktionsverlauf kontrolliert und dabei die Abnahme des Wirkungswertes der Persäurelösung mit in Rechnung gestellt. Zur Titration wurden jeweils 4 ccm entnommen, mit 10 ccm Chloroform verdünnt und nach Zugabe von 5 ccm 10% Jodkalilösung und 2,5 ccm 20% Schwefelsäure mit n/10 Natriumthiosulfat titriert; es ergab sich folgendes Bild des Oxydationsverlaufes:

Zeit (in Stunden)	Hauptversuch (ccm n/10 $Na_2S_2O_3$ auf 4 ccm Lösung)	Blindversuch (ccm n/10 $Na_2S_2O_3$ auf 4 ccm Lösung)	Corr.	Gesamt-„O_2„-verbr. (in mg)
2	13,90	14,05	0,15	4,5 mg
27	11,90	12,95	1,05	31,5 mg
118	8,72	12,25	3,53	105,9 mg
222	5,96	11,63	5,64	169,2 mg
411	3,82	11,45	7,63	228,9 mg

Nachdem so die Titration auf vollkommene Oxydation schließen ließ, wurde die Chloroformlösung zur Entfernung von Benzoe- und Perbenzoesäure mit wässriger Natriumbicarbonatlösung wiederholt durchgeschüttelt, getrocknet und auf etwa 20 ccm eingedampft. Nach mehreren Tagen hatten sich am Boden schöne vielflächige Kristalle abgeschieden. Sie wurden abgetrennt, mit wenig kaltem Chloroform nachgewaschen und schmolzen nach dreimaligem Umstristallisieren aus Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle konstant bei 169° und wogen 0,8 gr. Die Abtrennung von unverändertem Bergapten gelingt verhältnismäßig leicht durch Kristallisation aus Methylalkohol, in dem Bergapten viel schwerer löslich ist. Der Mischschmelzpunkt der neuen Substanz mit Bergapten lag zwischen 152°—160°.

Analyse: 4,768 mgr Substz. 11,26 CO_2, 1,72 H_2O
4,835 mgr Substz. 11,42 CO_2, 1,74 H_2O

$C_{19}H_{14}O_7$ ber. C 64,38 H 3,98
gef. C 64,43 H 4,04
gef. C 64,43 H 4,03

Benzoylgruppenbestimmung (Kuhn-Roth)

23,6 mgr Substz.	6,82 n/100 NaOH	C_6H_3CO	30,35
19,2 mgr Substz.	5,45 n/100 NaOH	C_6H_3CO	29,81
$C_{19}H_{14}O_7$	ber.	C_6H_3CO	29,66

Abspaltung von Benzoesäure aus dem Perbenzoesäureanlagerungsprodukt.

Im Kugelrohr wurden 0,5 gr des Perbenzoesäureanlagerungsproduktes bei 0,05 mm allmählich im Luftbad erhitzt; zwischen 120° und 130° ging in reichlicher Menge und kurzer Zeit ein Sublimat langer, schillernder Nadeln über; sie zeichneten sich aus durch eine leichte Löslichkeit in Natriumbicarbonat und einen Schmelzpunkt von 121° und ergaben mit reinster Benzoesäure keine Depression.

Wurde das Perbenzoesäureanlagerungsprodukt auf dem Kempf'schen Mikrosublimationsapparat mehrere Stunden belassen, so konn-

ten bereits von 70° ab kleine Nadeln als Sublimat festgestellt werden. Nach mehrmaliger Umsublimation wurden diese auf dem Kofler'schen Mikroschmelzpunktapparat als identisch mit Benzoesäure festgestellt. Der benzoesäurefreie Mikrosublimationsrückstand, der als brauner Öltropfen vorlag, gab von 177° ab erneut ein Sublimat kleiner Nadeln, die dann bei 186°—188° flüssig wurden.

0,2 gr des Perbenzoesäureanlagerungsproduktes wurden mit wenig wässriger Kalilauge (2,5%) bis zur Lösung geschüttelt und nach 12 Stunden mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Dem im Verlaufe von 24 Stunden ausgefallenen Produkt wurde nach dem Abfiltrieren mittels Natriumbicarbonat die Benzoesäure entzogen und mit wenig Wasser nachgewaschen. Die getrocknete Substanz wurde aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert und ergab dabei ein weißes, undeutlich kristallisiertes Produkt vom Fp. 181°—182°.

Die Seite 55 skizzierte Anlagerung der Perbenzoesäure weist eine freie Hydroxylgruppe auf, deren Acetylierung mittels Pyridin-Essigsäureanhydrid angestrebt wurde. Das Acetylierungsprodukt wurde in einem kleinen Soxhleapparat mit Methanol extrahiert; die vom Methanol gelöste Substanz schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 203°. Das von Methanol nicht gelöste Produkt schmolz im Berl-Block unter Zersetzung bei 242,5°.

Vorstehend beschriebene, aus dem Perbenzoesäureanlagerungsprodukt erhaltene Substanzen konnten stets nur in sehr geringer Menge, vor allem aber nicht in der erforderlichen Reinheit erhalten werden um eine sichere Elementaranalyse damit ausführen zu können bzw. weitere Reaktionen mit ihnen anzustellen.

Einwirkung von Phtalopersäure auf Bergapten.

1 gr Bergapten wurde in 20 ccm Chloroform warm gelöst, filtriert und 30 ccm (Theorie = 18,5 ccm) ätherischer Phtalopersäure-Lösung (0,4% akt. Sauerstoff) bei 20° zugegeben. Nach kurzer Zeit schied sich ein dicker, weißer Niederschlag aus, der die ganze Mischung zum Erstarren brachte. Er wurde abfiltriert und im Soxhlet mit Chloroform extrahiert; aus letzterem wurde durch Zugabe von Äther und Petroläther die angewandte Menge Bergapten quantitativ und nahezu rein zurückerhalten.

In einem 2. Versuch wurde der Ansatz erst nach 14tägigem Stehen in gleicher Weise aufgearbeitet und ebenfalls der größte Teil des Bergaptens unverändert zurückerhalten. Die gegenseitige Ausfällung der Reaktionskomponenten durch Äther bzw. Chloroform scheint der Grund des Nichtgelingens der Oxydation zu sein.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Würzburg im Sommer-Semester 1935 begonnen und im Winter-Semester 1937/38 abgeschlossen.

Herrn Professor Dr. F. von Bruchhausen, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, bin ich zu bleibendem Dank verpflichtet für das stete große Interesse, das er meinen Arbeiten entgegenbrachte und für seine wertvollen Ratschläge, mit denen er sie förderte.

Lebenslauf.

Am 2. Oktober 1911 wurde ich, Gerhard v. Kirchenheim, als Sohn des Amtsgerichtsrats Dr. Siegfried v. Kirchenheim und seiner Ehefrau Else, geb. Propfe, in Heidelberg geboren.

Nach Erlangung des Reifezeugnisses des Realgymnasiums zu Mosbach (Baden), das ich 9 Jahre besuchte, wandte ich mich dem Apothekerberuf zu. In Stuttgart, wo ich 2 Jahre als Apothekerpraktikant tätig war, legte ich im März 1931 das Pharmazeutische Vorexamen ab. Ein weiteres Assistentenjahr verbrachte ich in Berlin und schrieb mich an der dortigen Universität zu Beginn des Sommer-Semesters 1932 als Pharmaziestudierender ein. Im dritten Studiensemester bezog ich die Universität Freiburg i/Brsg. und bestand daselbst im Mai 1934 das Pharmazeutische Staatsexamen. Im folgenden Semester arbeitete ich noch im dortigen Chemischen Institut organisch-präparativ, anschließend im Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg, wo ich mich vom Sommer-Semester 1935 ab mit vorliegender Arbeit befaßte.

Am 5. Juli 1936 erhielt ich die Approbation als Apotheker; seit Februar 1936 bin ich am Pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg als Assistent angestellt.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Berlin die Herren Professoren K. Mannich, P. Diels, E. Gilg, P. Schürhoff, Th. Boehm, in Freiburg die Herren Professoren H. Staudinger, K. Winterfeld, G. Mie, G. v. Hevesey, F. G. Fischer, F. Oehlkers, S. Janssen, A. Nißle, in Würzburg die Herren Professoren F. v. Bruchhausen, H. Burgeff, K. Clusius, G. Wagner u. S. Skraup.